

**Vergleich von löslichen Plasmaproteinen
bei Gesunden und Allergikern
sowie während sublingualer oder subkutaner Immuntherapie**

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Marcus Reich
geboren am 19.01.1977 in Ilmenau

Gutachter

- 1.
- 2.
- 3.

Tag der öffentlichen Verteidigung:

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Allgemeines und Terminologie	1
1.2	Allergene	1
1.3	Epidemiologie	3
1.4	Diagnostik	5
1.5	Pathogenese	6
1.6	Therapie	8
1.6.1	Prävention	8
1.6.2	Pharmakotherapie	9
1.6.2.1	Kortikosteroide	9
1.6.2.2	H ₁ -Antihistaminika	10
1.6.2.3	Sympathomimetika	11
1.6.2.4	Anticholinergika	11
1.6.2.5	Methylxanthine	11
1.6.2.6	Cromone	12
1.6.2.7	Immunsuppressiva	12
1.6.2.8	Leukotrienrezeptorantagonisten	12
1.6.3	Spezifische Immuntherapie	13
1.6.4	Patientenschulung	15
2	ZIELSTELLUNG	16
2.1	Ziele der Immuntherapie	16
2.2	Ziele dieser Arbeit	17
2.3	Arbeitshypothesen	17
3	MATERIAL UND METHODEN	18
3.1	Patientenauswahl und Blutprobengewinnung	18
3.2	Durchführung der Immuntherapie	18
3.2.1	Sublinguale Immuntherapie	19
3.2.2	Subkutane Immuntherapie	20

3.3	Bearbeitung der Blutproben	21
3.3.1	Gewinnung des Plasmas	21
3.3.2	Gewinnung der Lymphozyten	21
3.4	ELISA zur Messung verschiedener Adhäsionsmoleküle im Plasma	22
3.4.1	sICAM-1	22
3.4.1.1	Allgemeine Bedeutung	22
3.4.1.2	Messung	24
3.4.2	sIL-2R	24
3.4.2.1	Allgemeine Bedeutung	24
3.4.2.2	Messung	25
3.4.3	sE-Selektin	25
3.4.3.1	Allgemeine Bedeutung	25
3.4.3.2	Messung	26
3.4.4	IL-12	26
3.4.4.1	Allgemeine Bedeutung	26
3.4.4.2	Messung	27
3.4.5	sVCAM-1	27
3.4.5.1	Allgemeine Bedeutung	27
3.4.5.2	Messung	27
3.4.6	Spezifisches IgG ₄	28
3.4.6.1	Allgemeine Bedeutung	28
3.4.6.2	Messung	28
3.5	ELISPOT von IFN-gamma, IL-2, IL-4, IL-5 und IL-10 bei T-Lymphozyten	29
3.5.1	Allgemeine Bedeutung der untersuchten Zytokine	30
3.5.2	Messung	30
3.6	Statistik	31
4	ERGEBNISSE	32
4.1	Der Einfluß des Alters auf die Plasmaspiegel der Zelladhäsionsmoleküle	32
4.2	Vergleich der Zelladhäsionsmoleküle im Plasma von Gesunden und Allergikern	32
4.2.1	Vergleich von sICAM-1	33
4.2.2	Vergleich von sIL-2 Rezeptor	33
4.2.3	Vergleich von sELAM-1	33
4.2.4	Vergleich von IL-12	34
4.2.5	Vergleich von sVCAM-1	35
4.3	Das Verhalten der Zelladhäsionsmoleküle im Plasma während SLIT und SCIT	36
4.3.1	sICAM-1 Verlauf unter Immuntherapie	36

4.3.2	sIL-2 Rezeptor Verlauf unter Immuntherapie	38
4.3.3	sELAM-1 Verlauf unter Immuntherapie	40
4.3.4	IL-12 Verlauf unter Immuntherapie	41
4.4	Immunglobulin G₄ während SLIT und SCIT	43
4.5	ELISPOT von IFN-gamma, IL-2, IL-4, IL-5 und IL-10 bei T-Lymphozyten	44
4.5.1	IFN- γ	45
4.5.2	IL-2	45
4.5.3	IL-4	45
4.5.4	IL-5	45
4.5.5	IL-10	46
4.5.6	Bildbeispiele von ausgewählten ELISPOTs	47
5	DISKUSSION	48
6	ZUSAMMENFASSUNG	62
	ANHANG	64
	Gesamtübersicht	64
	Statistik	70
	TABELLENVERZEICHNIS	75
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	76
	LITERATURVERZEICHNIS	77

Abkürzungsverzeichnis

AAS	antibiotic antimycotic solution
AD	atopische Dermatitis
AEC	aminoethyl carbazole
APC	antigen-präsentierende Zelle
AU	arbitrary units
BSA	bovine serum albumin
c _ε -Region	Gen für konstanten Abschnitt des IgE auf Chromosom 6
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CD	cluster of differentiation
CD4 T-Zellen	T-Helferzellen
CD8 T-Zellen	zytotoxische T-Lymphozyten
CRP	C-reaktives Protein
EAACI	European Academy of Allergology and Clinical Immunology
ECP	eosinophilic cationic protein
ELAM	endothelial leukocyte adhesion molecule (CD62E), ältere Bezeichnung für sE-Selektin
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
ELISPOT	enzyme linked immunospot assay
E-Selektin	ELAM-1 (CD62E)
Fc _ε RI	hochaffiner IgE-Rezeptor
FKS	fetales Kälberserum
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie stimulierender Faktor
HRP	horseradish peroxidase (Meerrettichperoxidase)
ICAM	intercellular adhesion molecule
ICS	intracellular staining (intrazelluläre Färbung)
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IgE _{ges.}	gesamtes Immunglobulin E
IgE _{spez.}	spezifisches Immunglobulin E
IL	Interleukin
ISAAC	International Study of Childhood Asthma and Allergies
IT	Immuntherapie
JAK	Januskinase

kDa	Kilodalton
LFA	lymphocyte function-associated antigen
LNIT	lokale nasale Immuntherapie
MACS	magnet activated cell sorter separator
MHC	major histocompatibility complex
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
PBL	periphere Blutlymphozyten
PBMC	peripheral blood mononuclear cell
PBS	phosphate buffered saline
PHA	Phytohämagglutinin
PMN	polymorphonukleäre (Leukozyten)
RANTES	regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted
RAST	radioallergosorbent test
RPMI	Rockwell Park Memorial Institute
SCIT	subkutane Immuntherapie
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SIT	spezifische Immuntherapie
SLIT	sublinguale Immuntherapie
STAT	signal transducers and activators of transcription
TCR	T-Zellrezeptor
Th	T-Helferlymphozyten
Th ₁	Th mit überwiegend IL-2 und IFN- γ -Produktion
Th ₂	Th mit überwiegend IL-4 und IL-5-Produktion
TMB	3, 3', 5, 5' Tetramethylbenzidin
TNF	Tumornekrosefaktor
TRIS	Tris(hydroxymethyl)aminomethan
VCAM	vascular adhesion molecule
VLA	very late antigen
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Allgemeines und Terminologie

Allergische Erkrankungen sind durch eine Vielzahl verschiedener äußerer Faktoren ausgelöste chronisch entzündliche Zustände.

Ursprünglich bezeichnete der Begriff Allergie eine veränderte Reaktivität gegenüber einer Antigenstimulation, unabhängig davon, ob es sich um Immunität oder Hypersensitivität handelt¹. Heute werden die Worte Allergie und Hypersensitivität nahezu synonym verwendet, um eine übermäßige Reaktion des Immunsystems auf an sich unschädliche Umweltstoffe, die Allergene, zu beschreiben. Bei erstmaliger Exposition des Organismus kommt es zu einer Sensibilisierung des Immunsystems. Erst bei wiederholtem Kontakt kann eine echte allergische Reaktion auftreten. Wichtig ist hier die Abgrenzung der Pseudoallergien, die zwar in ihrer Symptomatik den Allergien gleichen, aber eine andere, nicht IgE vermittelte Pathogenese aufweisen. Sie treten schon bei einmaligem Kontakt mit einer bestimmten Substanz, z.B. Antibiotika, auf. Es besteht eine Abhängigkeit von der pharmakologischen Wirkung und nicht von der chemischen Struktur des auslösenden Stoffes.

Der Begriff Atopie wurde erstmals 1923 von Coca und Cooke benutzt und bezeichnete eine Veranlagung zur Entwicklung von Soforttypreaktionen auf gewöhnliche Allergene². Heute wird der Atopiebegriff dahingehend erweitert, daß gegen bestimmte Allergene vermehrt spezifisches IgE gebildet wird. Die atopische Erkrankung zeigt sich häufig in Form von allergischer Rhinitis, allergischem Asthma und atopischer Dermatitis. Auch gastrointestinale Beschwerden können auftreten. In schweren Fällen sind anaphylaktische Schockzustände zu beobachten. In ihrem Wesen entsprechen die Atopien einem Typ I (allergische Reaktion vom Soforttyp) nach Coombs und Gell.

1.2 Allergene

Antigene mit der potentiellen Fähigkeit zur Sensibilisierung des Organismus mit nachfolgender Überempfindlichkeit werden als Allergene bezeichnet. Es handelt sich hierbei meist um Proteine mit einem Molekulargewicht von 10 bis 50 kDa. Wichtige Faktoren im Hinblick auf die Potenz des Allergens stellen die ständige Wiederholung bestimmter Epitopmuster, die Löslichkeit, der Fremdeitsgrad und die Konzentration dar. Allergene, die die Fähigkeit besitzen bei prädisponierten Personen Reaktionen mit der massiven Bildung von spezifischen IgE-Antikörpern auszulösen, werden atopische Allergene genannt. Bei Exposition kommt es

zur Auslösung von Soforttypreaktionen. Die Sensibilisierung kann verschiedenartig erfolgen. Der Hauptweg ist jedoch inhalativ.

Die WHO Nomenklatur der Allergene sieht vor, daß die ersten 3 Buchstaben die Gattung (Genus) und der folgende die Art (Spezies) bezeichnet³. Die arabischen Zahlen werden entsprechend der Entdeckung der Allergene der Reihe nach zugeordnet und geben daher keine Auskunft über die Bedeutung. Als Beispiel sei hier Der p 1 genannt, was bedeutet: Dermatophagoides pteronyssinus 1.

Im Hinblick auf die Potenz der Allergene haben sich die Begriffe Major- und Minorallergene bewährt. Ein Allergen wird in Abhängigkeit davon, ob mehr oder weniger als 50 % der getesteten sensibilisierten Patienten mit dem entsprechenden spezifischen IgE reagieren, als major oder minor bezeichnet⁴. Die Kreuzreaktivitäten verschiedener Allergene lassen sich durch das Vorhandensein gleicher Epitope erklären. Beruhend auf der Tatsache, daß die Allergene verschiedener Spezies aus ähnlichen oder gleichen Molekülen bestehen, wurde der Begriff Isoallergen geschaffen. Er wird dann benutzt, wenn diese molekularen Strukturen folgende gemeinsame biochemische Eigenschaften erfüllen: gleiche Molekülgröße, identische biologische Funktion und mindestens 67 % Identität in der Aminosäuresequenz³.

Tab. 1: Übersicht über ausgewählte saisonale Allergene

Allergenquelle	Allergen
Unkrautpollen (Spätsommer)	
Ambrosia artemisiifolia (Ragweed)	Amb a 1-7
Artemisia vulgaris (Beifuß)	Art v 1, 2
Gräserpollen (Frühsommer)	
Dactylis glomerata (Knäuelgras)	Dac g 1-11
Lolium perenne (Lolchgras)	Lol p 1-11
Phleum pratense (Lieschgras)	Phl p 1-6, 11
Poa pratensis (Wiesenrispengras)	Poa p 1-11
Baumpollen (Frühjahr)	
Alnus glutinosa (Erle)	Aln g 1
Betula verrucosa (Birke)	Bet v 1-3
Carpinus betulus (Buche)	Car b 1
Corylus avellana (Hasel)	Cor a 1
Quercus alba (Eiche)	Que a 1

Die Vielzahl der Allergene läßt sich durch die Bildung von Klassen übersichtlicher gestalten. Entsprechend des Auftretens über das Jahr hinweg werden saisonale und perenniale unterschieden. Allerdings ist zu beachten, daß der Einfluß perennialer Faktoren Schwankungen unterliegt und im Winter meist mehr zum Tragen kommt. Einen Überblick über wichtige inhalative Allergene zeigen Tab. 1 und Tab. 2.

Tab. 2: Übersicht über ausgewählte perenniale Allergene

Allergenquelle	Allergen
Milben	
Dermatophagoides farinae (Mehlstaubmilbe)	Der f 1-3
Dermatophagoides pteronyssinus (Hausstaubmilbe)	Der p 1-7
Haustiere	
Canis domesticus (Hund)	Can d 1, 2
Felis domesticus (Katze)	Fel d 1
Schimmelpilze	
Alternaria alternata	Alt a 1, 10
Aspergillus fumigatus	Asp f 1
Candida albicans	Can a ?

1.3 Epidemiologie

Trotz des Wissenszuwachses, der verbesserten Therapie und der frühzeitigen Diagnose atopischer Erkrankungen steigt die Inzidenz und Prävalenz der allergischen Rhinitis, des Asthmas und der atopischen Dermatitis immer weiter an⁵.

So konnte in der Schweiz ein Anstieg der saisonalen allergischen Rhinitis von 0,82 % 1926 auf 13,5 % 1993 festgestellt werden^{6; 7}. Die durchschnittliche Prävalenz liegt z. Zt. bei 15 %^{7; 8; 9; 10}. Die Zunahme der Prävalenz bei Asthma und atopischer Dermatitis ist ähnlich.

Auf der Suche nach den Ursachen für diese Veränderungen sind sowohl genetische als auch Umweltfaktoren zu diskutieren.

So können bestimmte chromosomale Regionen für ganz spezifische Immunglobuline, Rezeptor- oder Transmitterproteine erkannt werden^{11; 12; 13}. Bisher für die Allergie als wichtig erkannte Chromosomenabschnitte sind auf den langen Armen der Chromosomen 5, 11 und 14 sowie auf den kurzen des Chromosoms 6 lokalisiert. Ein starker Einfluß erblicher Komponenten auf die Ausbildung von Atopien bei Kindern konnte anhand von Familienuntersuchungen festgestellt werden. Die Wahrscheinlichkeit des Krankheitsausbruchs in den ersten 7 Lebensjahren ist 10 % bei negativer Familienanamnese, 20 % wenn ein Elternteil,

42 % wenn beide Allergien haben und 75 % wenn beide Eltern dieselbe Manifestation aufweisen¹⁴.

Das allergene Umfeld scheint eine ebenso große Rolle zu spielen. Hier ist an die Exposition gegenüber Allergenen in geschlossenen Räumen und in der Umwelt zu denken. So konnte gezeigt werden, daß ein Unterschied zwischen Stadt und Land besteht, wobei in den meisten Staaten die Stadtbevölkerung in der Regel mehr betroffen ist. Eine Ausnahme stellt hier England dar, wo die rurale Population mehr von allergischer Rhinitis betroffen ist¹⁵.

Ein besonders beeindruckendes Beispiel ist in diesem Zusammenhang der Unterschied in der Ausbildung der atopischen Erkrankungen zwischen Ost- und Westeuropa. Bjorksten et al konnten in ihrer epidemiologischen Studie zeigen, daß die Prävalenz von asthmatischen Symptomen bei 13- und 14-jährigen Kindern in Finnland und Schweden 11,2-19,7 %, in Estland, Lettland und Polen 7,6-8,5 % und in Albanien, Rumänien, Rußland, Georgien und Usbekistan 2,6-5,9 % war¹⁶. Ähnliche Relationen zeichneten sich auch hinsichtlich juckender Augen und Beugendermatitis ab¹⁶. In Deutschland konnten ebenso Unterschiede in der Prävalenz von Atopien zwischen der Bevölkerung in den alten und neuen Bundesländern gefunden werden, die sich allerdings nicht durch genetische Disparitäten erklären lassen¹⁷.

Innerhalb einer Familie ist die Anzahl der Geschwister und die Rangfolge dieser für die Ausbildung einer atopischen Sensibilisierung von Bedeutung. Durch von Mutis konnte gezeigt werden, daß sich mit zunehmender Kinderzahl das Risiko vermindert¹⁸. Somit liegt hier die Verbindung nahe, daß Infektionen im Kindesalter die Wahrscheinlichkeit der Manifestation einer Atopie reduzieren^{19; 20; 21; 22; 23}. In einer schwedischen Studie konnte ein Zusammenhang zwischen der endogenen intestinalen Flora und der Häufigkeit allergischer Symptome gefunden werden²⁴.

Interessant ist die Tatsache, daß der Fetus bereits in der 22. Schwangerschaftswoche gegen verschiedene Allergene, wie Milch, Ei und Milben, IgE-Antikörper bilden kann²⁵. Das zeigt, daß bereits in der intrauterinen Entwicklungsphase eine fetale immunologische Reaktion auf verschiedene potentielle allergene Stoffe stattfindet. Auch das Zytokinprofil im Nabelschnurblut hat einen Einfluß auf die Entwicklung des Immunsystems. So konnten bei Neugeborenen mit einer positiven atopischen Familienanamnese erniedrigte Werte für IFN- γ gemessen werden²⁶. Der früher im Hinblick auf die allergische Prädisposition bestimmte IgE-Spiegel im Nabelschnurblut von Neugeborenen hat einen zu niedrigen positiven und negativen Vorhersagewert, um ihn weiter als Risikomarker zu benutzen^{27; 28}. Allerdings konnte in einer vor kurzem veröffentlichten Studie gezeigt werden, daß die Kombination von positiver Familienanamnese und IgE-Spiegel den positiven Vorhersagewert beträchtlich verbessern kann²⁹.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß jede allergische Erkrankung auf einer Vielzahl sowohl endo- als auch exogener Faktoren beruht und deren Zusammenspiel für die Manifestation von entscheidender Bedeutung ist.

1.4 Diagnostik

Es ist bisher nicht gelungen einen klinischen, histologischen oder immunochemischen Marker zu finden, der eindeutig eine atopische Erkrankung bestätigt oder ausschließt. Bei der Diagnose handelt es sich vielmehr um eine Kombination aus Anamnese, die den wichtigsten Teil darstellt, Skin-Prick-Test, IgE_{ges.}- und IgE_{spez.}-Spiegel sowie Provokationstest. Letzterer ist ganz entscheidend, um die Aktualität der Erkrankung nachzuweisen. Für die Erhebung der Eigen- und Fremdanamnese liegen verschiedene standardisierte, auf die jeweilige Symptomatik zugeschnittene, Fragebögen vor. Dabei muß immer berücksichtigt werden, wer geantwortet hat. Anhand der Verwendung des ISAAC Questionnaire konnte gezeigt werden, daß die Asthmaprävalenz im zurückliegenden Jahr bei Selbstbeantwortung doppelt so hoch war, wie wenn die gleichen Fragen von Eltern beantwortet wurden^{30; 31}. Auch andere Gruppen erhielten ähnliche Ergebnisse³².

Der Skin-Prick-Test hat bei richtiger Anwendung, die einen ausgebildeten und geübten Durchführenden voraussetzt, gegenüber der Bestimmung des IgE_{ges.}-Spiegels und dem Phadiatop-Test (Atopy Panel Test) den besten positiven Vorhersagewert und höchste Effizienz, um respiratorische atopische Erkrankungen zu diagnostizieren³³. Die Durchführung dauert ungefähr 15 Minuten. Wichtig ist jedoch zu beachten, daß der Patient rechtzeitig die Antihistaminika abgesetzt hat³⁴. Das Ergebnis kann sofort abgelesen werden und es ergeben sich Hinweise über die Sensibilisierung gegenüber spezifischen Allergenen. Allerdings schränkt die Qualität und Standardisierung der benutzten Allergenextrakte die Testreliabilität ein³⁵. Eine ausreichende Beobachtung nach dem Test ist nötig, um eventuell auftretende anaphylaktische Reaktionen rechtzeitig zu erkennen. Bei zunehmender starker Reaktion ist deshalb der Reibetest vorzuschalten.

Bei nicht durchführbarem Hauttest stellt die Messung des IgE_{spez.} eine alternative diagnostische Möglichkeit dar. Dies ist der Fall bei Kleinkindern, bei stark ekzematös veränderter Haut und bei Urticaria factitia. Ein weiterer Vorteil ist, daß Antihistaminika weiterhin eingenommen werden können. Ergebnisse der Klasse 2 und größer werden als klinisch signifikant, der Klasse 1 als grenzwertig oder negativ und der Klasse 0 als negativ interpretiert³⁶. Zu beachten ist allerdings, daß die Sensitivität in Abhängigkeit von den untersuchten Allergenen schwankt. Sie ist bei Inhalationsallergenen größer als bei Nahrungsmittelallergenen³⁶. Für ein

Allergiescreening ist die Bestimmung des IgE_{ges.} kein geeigneter Test, da das Meßergebnis durch zu viele Faktoren, wie beispielsweise parasitäre Erkrankungen, beeinflusst wird.

Heute werden immer mehr neue Marker gesucht, um die Diagnose einer Allergie einfacher und sicherer zu gestalten. Hierzu wird besonders gezielt im Bereich von zellulären und humoralen Signalüberträgerstoffen, aber auch auf molekularbiologischer Ebene geforscht. Als Beispiel sei hier sICAM-1 zu erwähnen, das bei akuter Exazerbation der atopischen Dermatitis signifikant höher war als bei der Entlassung aus dem Krankenhaus³⁷.

An dieser Stelle stellt sich nur die Frage, inwieweit die verbesserte Diagnostik und Aufklärung der Patienten für den drastischen Anstieg der Allergieprävalenz mitverantwortlich sind. Wichtig ist immer zu bedenken, daß sowohl ein positiver Skin-Prick-Test als auch erhöhte Plasmaspiegel für IgE_{ges.} oder IgE_{spez.} allein, ohne entsprechende Anamnese, für die Diagnose einer Allergie nicht ausreichend sind.

1.5 Pathogenese

Der erste entscheidende Schritt im Verständnis allergischer Erkrankungen war die Entdeckung, daß das bis dahin für die Atopie verantwortliche Reagin als Immunglobulin E erkannt wurde^{38; 39}. In den sich anschließenden Jahren vervollständigte sich das Bild über die Genese allergischer Krankheiten immer mehr.

Im folgenden soll der Weg von dem ersten Allergenkontakt über die Sensibilisierung bis hin zur Effektorphase der Allergie dargestellt werden. Die potentiellen Allergene, die über die äußeren und inneren Körperoberflächen in den Organismus gelangen, werden von den APCs aufgenommen, im Zellinneren prozessiert und dann durch MHC II Rezeptoren auf der Zelloberfläche präsentiert. Die wichtigsten APCs sind die dendritischen Zellen, die Monozyten und die B-Zellen. Die Th-Zelle erkennt mittels ihres TCR ganz spezifisch das präsentierte Allergenepitop. Bei gleichzeitigem Vorliegen von kostimulatorischen Signalen, wie CD4/ CD8, membranären Zelladhäsionsmolekülen und humoralen Mediatoren, kommt es zur Auslösung einer spezifischen Immunantwort; andernfalls wird häufig eine Anergie oder Apoptose des spezifischen T-Zellklons induziert. An der Stelle der Aktivierung der naiven Th-Zellen durch die APCs erfolgt die Differenzierung in die verschiedenen Subtypen Th₁ und Th₂ in Abhängigkeit vom Zytokinmuster der APCs, der Allergendosis und der Dauer des Vorgangs^{40; 41; 42}. Bei Überwiegen von IL-12, IFN- α und Abwesenheit von IL-4 kommt es vorrangig zur Entwicklung von Th₁-Zellen^{43; 44}. Diese sezernieren überwiegend IL-2 und IFN- γ . Ihre Hauptaufgabe ist in der Beteiligung an der Abwehr intrazellulärer Pathogene zu sehen⁴⁵. Bilden die APCs vorrangig IL-4, erfolgt die Differenzierung zu Th₂-Zellen, die die

Zytokine IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-11 und IL-13 in die Umgebung abgeben. Die Th₂-Zellen sind wichtig für die humorale Immunantwort und verantwortlich für chronische Graft versus Host Diseases sowie die Triggerung von allergischen Zuständen⁴⁵. Damit stellen sie den funktionellen Gegenpol zu den Th₁-Zellen dar^{46; 47}. Die undifferenzierten naiven Th-Zellen können nur IL-2 synthetisieren. Auch die CD8 T-Zellen, die als zytotoxische Effektorzellen bezeichnet werden, haben das Potential sowohl Th₁- als auch Th₂-Zytokine zu synthetisieren⁴⁸. Naheliegender für die Annahme verschiedener CD8 T-Zellen ist, daß bei immunisierten Ratten bei Abwesenheit von CD8 T-Zellen die IgE-Antwort verlängert war; hingegen aber bei Fehlen vor Immunisierung die IgE-Produktion inhibiert wurde⁴⁹.

Die B-Zellen binden auf ihrer Zelloberfläche Immunglobuline vom Typ IgM und IgD. Dieser Komplex, der maßgeblich an der Antigenerkennung beteiligt ist, wird als B-Zellrezeptor bezeichnet. Hieran bindet das unveränderte Allergen und bei gleichzeitiger Stimulation durch die Th-Zelle, bei der auch wieder verschiedene Kostimulatoren erforderlich sind, kommt es zur Bildung von Immunglobulin sezernierenden Plasmazellen. Entsprechend ihres Zytokinprofils beeinflusst die Th-Zelle die Immunglobulinklasse. In Experimenten konnte gezeigt werden, daß IL-4, welches von Th₂-Zellen gebildet wird, für den Switch von IgM zu IgE verantwortlich ist^{50; 51}. Das IL-4 bindet an den IL-4-Rezeptor auf der Plasmazelle. Durch die Januskinasen JAK 1 und 3 kommt es zur Aktivierung von STAT 6 (signal transducers and activators of transcription), welcher den Switch-Promotor vor der c_ε-Region auf dem Chromosom 6 aktiviert⁵². Das dabei entstehende Switch-Transkript richtet den Klassenwechsel auf die c_ε-Region. Die jetzt von dieser Plasmazelle sezernierten Immunglobuline gehören alle der Klasse IgE an. IgE Moleküle können durch den hochaffinen IgE-Rezeptor (FcεRI) auf der Zelloberfläche von Mastzellen und basophilen Granulozyten gebunden werden. Bindet ein Allergen an diese zellgebundenen IgE-Proteine, so kommt es zur Quervernetzung (bridging) und damit zur Aktivierung der Mastzellen. Die Folge ist die Ausschüttung präformierter Granula und Bildung verschiedener Zytokine, was sich klinisch in Form von Rötung, Ödem, Juckreiz und Konstriktion der glatten Muskulatur zeigt. Hierbei spielt Histamin eine wichtige Rolle.

Nicht nur die Formierung spezifischer Mastzellen wird durch die Th₂-Dominanz induziert, sondern durch die ebenfalls sezernierten Faktoren IL-5 und GM-CSF kommt es zudem zu einer Aktivierung von eosinophilen Granulozyten⁵³. Wie Untersuchungen gezeigt haben, sind die Eosinophilen maßgeblich an allergischen Entzündungsreaktionen beteiligt. In ihnen wird die zelluläre Hauptursache für die Spätreaktion beim allergischen Asthma gesehen und signifikant höhere Zellzahlen wurden im Blut gemessen⁵⁴.

Der entscheidende klinische Unterschied der allergischen Sofortreaktion gegenüber einer normalen Immunantwort ist in der Rasanz der Entwicklung der Symptomatik zu sehen. Bei erstmaligem Kontakt mit dem potentiellen Allergen wird dieses als fremd erkannt und die oben beschriebene Kaskade der Sensibilisierung ausgelöst. Es kommt zu einer Prägung des Immunsystems gegenüber dem Allergen, die ein Überwiegen der Th₂-Zellen aufzeigt. Sowohl auf der Stufe der T- als auch der B-Zellen bleiben Gedächtniszellen zurück, die bei erneuter Exposition schneller und auch bei fehlender Kostimulation durch Zytokine aktiviert werden. Auch die Mastzellen mit dem membrangebundenen IgE schütten sofort bei wiederholtem Allergenkontakt ihre präformierten Hormone und Enzyme aus. Dieses wird auch als Effektorphase der Allergie bezeichnet.

1.6 Therapie

1.6.1 Prävention

Die Prävention von allergischen Erkrankungen ist darauf ausgerichtet, das Umfeld möglichst allergenarm zu gestalten. Hierbei können drei verschiedene Formen unterschieden werden.

Die primäre Prävention ist die Verhinderung einer Sensibilisierung⁵⁵. Die sekundäre Prävention beschreibt die Verhinderung der Krankheitsmanifestation bei bereits erfolgter Sensibilisierung⁵⁵. Unter tertiärer Prävention werden alle Versuche verstanden, die unternommen werden, um bei bereits symptomatischen Patienten das Ausmaß der Allergie zu reduzieren⁵⁵.

Sicherlich kann nicht bei jedem Säugling unmittelbar nach der Geburt mit Präventionsmaßnahmen begonnen werden. Hierbei ist es wichtig, ein Verdachtsmoment auf eine allergische Prädisposition, wie beispielsweise eine positive Familienanamnese, zu haben. Die Rolle der Muttermilch bei familiär belasteten Neugeborenen wird derzeit sehr kontrovers diskutiert. So liegen Studien vor, die das Stillen befürworten⁵⁶. Andere geben vollhydrolysierte Formulanahrung den Vorzug⁵⁷. Als eine präventive Maßnahme konnte die Diät der stillenden Mutter erkannt werden^{58; 59}. Weitere einflußnehmende Faktoren sind der Beginn der Beikostgabe, Infektionen im Kleinkindalter und die Gestaltung des täglichen Umfelds des Kindes. Da sich die Kinder in den ersten Lebensjahren überwiegend in Innenräumen aufhalten, ist dort eine Reduktion der potentiellen Allergene als primäre Prävention wichtig. Bei Milbe und Katze konnte eine Beziehung zwischen Allergenmenge und Sensibilisierungsrate gezeigt werden^{60; 61}. Generell ist davon auszugehen, daß in Haushalten mit Katzen und Hunden die Konzentration von Tierallergenen erhöht ist⁶². Allerdings ist auch die Verbreitung dieser zu beachten. So konnte in einer schwedischen Studie gezeigt werden, daß die Tierallergenmenge in Kindertagesstätten höher ist als in Wohnungen ohne Tiere⁶³. Das andere wichtige Innen-

raumallergen, die Milbe, kann durch Matratzenüberzüge wirksam reduziert werden⁶⁴. In Kombination mit spezifischer Immuntherapie konnte die bronchiale Hyperreagibilität bei asthmatischen Kindern gesenkt werden⁶⁴. Die in vitro gut wirksamen Akarizide konnten hingegen bei der Anwendung in Wohnungen nicht die gewünschten Erfolge erzielen⁶⁵. Wichtig sind Kenntnisse über die Lebensbedingungen von Milben. So sind kühle, trockene Räume anzustreben und die Kleidung, aber auch Plüschtiere bei über 58 °C zu waschen^{66; 67}. Ebenso erhöht das Aufwachsen in einem Raucherhaushalt das Risiko einer allergischen Sensibilisierung im frühen Kindesalter⁶⁸. Der Tabakrauch scheint über einen adjuvanten Effekt zu wirken⁶⁹.

Viele Maßnahmen der primären Prävention werden auch in der sekundären und tertiären verwendet. Ergänzend kommen hier noch die sowohl antiallergische als auch antientzündliche Pharmakotherapie und die spezifische Immuntherapie hinzu.

1.6.2 Pharmakotherapie

Die Pharmakotherapie bei atopischen Erkrankungen ist in der Regel eine symptomatische antiallergische und antientzündliche Therapie. Sie wird eingesetzt, wenn eine Allergenkarenz alleine nicht den erwünschten Erfolg bringt oder wenn ein schneller Wirkungseintritt erforderlich ist. Neuere Erkenntnisse zeigen, daß Allergien chronisch entzündliche Zustände induzieren können, die ihrerseits bei der Ausbildung des Krankheitsbildes eine entscheidende Rolle einnehmen.

Entsprechend der klinischen Manifestationsform der Allergie liegen verschiedene Therapiepläne vor. Das ist nötig, da die gleichen Zellen in verschiedenen Geweben unterschiedlich auf die Pharmaka ansprechen. Mit zunehmender Ausprägung der Symptomatik wird die Art, Menge und Darreichungsform der benutzten Medikamente angepaßt. Als Beispiel sei hier der Stufenplan zur Asthmatherapie erwähnt.

1.6.2.1 Kortikosteroide

Ein Wirkmechanismus der Kortikosteroide ist in der Veränderung des Synthespektrums verschiedener Mediatoren der allergischen Entzündung, wie IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α , GM-CSF, IFN- γ und RANTES, zu sehen^{70; 71; 72; 73}. Auch die Expression der Rezeptoren der genannten Zytokine wird durch die Therapie verändert⁷⁴. Kortikosteroide beugen außerdem der Exsudation vor und reduzieren die Zahl der zirkulierenden inflammatorischen Zellen, welche Lymphozyten, Mastzellen, Basophile, Eosinophile, Makrophagen und Neutrophile einschließen⁷⁰. Durch den Rückgang von Entzündungszellinfiltraten in den betroffenen Geweben beim Asthma vermindert sich die bronchiale Hyperreagibilität und die

Verdickung der Lamina reticularis der Basalmembran ist rückläufig⁷⁵. Die Epithelregeneration und die mukoziliäre Clearance werden verbessert. Auf diese Weise wird einer Chronifikation des entzündlichen Geschehens entgegengewirkt.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, daß die Kortikosteroide der Downregulation der β -Adrenozeptoren entgegenwirken und so die Empfindlichkeit gegenüber den therapeutisch eingesetzten β -Adrenergika verbessert wird⁷⁶.

Die Kortikoide entfalten ihre Wirkung über intrazelluläre zytoplasmatische Glukokortikoidrezeptoren, die bei Aktivierung ein Dimer bilden und in den Zellkern wandern⁷⁷. Aus Interaktion mit der DNA resultiert eine Veränderung der Transkriptionsrate von Zellmediatoren, Rezeptormolekülen und Enzymen⁷⁷. Hieraus wird ersichtlich, daß selbst bei intravenöser Applikation der therapeutische Effekt erst verzögert eintritt und vor allem in der Abschwächung der Spätphase der Soforttypreaktion besteht. Die heutigen Empfehlungen zum Einsatz von Kortikosteroiden besagen, daß initial sehr hoch dosiert wird und bei Besserung der Symptome eine Reduktion erfolgt. Bei dieser Vorgehensweise wurde festgestellt, daß so die insgesamt applizierte Kortikoidmenge geringer ist. Untersuchungen haben gezeigt, daß eine niedrige Dosis an Kortikosteroiden in Kombination mit einem β_2 -Sympathomimetikum besser ist, als eine alleinige Erhöhung der Kortikoidmenge^{78; 79}.

Topisch werden Kortikosteroide mit geringer Bioverfügbarkeit und kurzer Eliminationshalbwertszeit eingesetzt^{80; 81}. Dabei sind die systemischen Nebenwirkungen nur sehr gering⁸². Für die inhalative Anwendung bei Asthma stehen verschiedene Zubereitungen, wie Dosieraerosole oder Autohaler, zur Verfügung. Hierbei wird angestrebt, möglichst viel des Medikaments in die kleinen Bronchien zu bringen, was allerdings die richtige Technik des Patienten voraussetzt⁸³. Auch bei allergischer Rhinitis, Konjunktivitis und atopischer Dermatitis kommen Topika zur Anwendung⁸⁴.

Die systemische Gabe beschränkt sich auf eine stark ausgeprägte atopische Symptomatik, massive Krankheitsexazerbation und Behandlung anaphylaktischer Schocksituationen.

1.6.2.2 H₁-Antihistaminika

Die H₁-Antihistaminika der ersten Generation rufen alle starke Müdigkeit hervor⁸⁵. Deshalb werden sie heute noch als Schlafmittel und bei urtikariellen Reaktionen mit starkem Juckreiz verwendet. Die Möglichkeit der intravenösen Gabe ist für die Therapie des anaphylaktischen Schocks von großer Bedeutung.

Die sedierenden Eigenschaften der zweiten Generation sind sehr gering, da sie rasch zu hydrophilen Metaboliten mit H₁-antagonistischer Wirkung verstoffwechselt werden und diese

bevorzugt an peripheren Histaminrezeptoren binden⁸⁶. Die Passage der Blut-Hirn-Schranke ist stark eingeschränkt⁸⁵. Es existieren auch Arbeiten, die zeigen konnten, daß die Senkung der Vigilanz vielmehr an der allergischen Erkrankung selbst als an der Therapie dieser mit modernen H₁-Antihistaminika liegt⁸⁷. Ihre Indikation ist die allergische Rhinitis und Konjunktivitis, aber auch die Neurodermitis mit ausgeprägtem Juckreiz sowie die chronische Urtikaria^{88; 89; 90}. Der Therapieeffekt im Hinblick auf die Verbesserung der klinischen Beschwerden des Patienten korreliert nicht mit den Veränderungen im Skin-Prick-Test, die bei den verschiedenen Präparaten auch nicht einheitlich sind⁹¹.

Neuere Erkenntnisse zeigen, daß H₁-Antihistaminika der zweiten Generation noch weitere Wirkungen besitzen, die den Verlauf allergischer Erkrankungen günstig beeinflussen. Hier sind der hemmende Einfluß auf die Histaminfreisetzung aus Mastzellen, die verminderte Expression von Zelladhäsionsmolekülen sowie die Herabsetzung von Eosinophilenmarkern und proinflammatorischen Zytokinen zu nennen^{92; 93; 94}.

1.6.2.3 Sympathomimetika

Die Hauptindikation der β_2 -Mimetika ist die Therapie des allergischen Asthma bronchiale. Es handelt sich hierbei häufig um eine inhalative Bedarfsmedikation bei Luftnot oder um die ergänzende Einnahme bei einer Glukokortikoidbasistherapie^{95; 96}. Für die Prophylaxe nächtlicher Asthmaanfälle stehen langwirksame Zubereitungen zur Verfügung⁹⁷. In einigen Studien konnte gezeigt werden, daß β_2 -Adrenergika auch die bronchiale Hyperreagibilität senken⁹⁸. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Reaktion bei Allergenexposition erfolgt eine inhalative oder intravenöse Gabe.

Das wichtigste Medikament zur Soforttherapie des anaphylaktischen Schocks ist Adrenalin. Es kann sowohl intravenös als auch endotracheal gegeben werden und führt β -adrenerg vermittelt zu einer Abschwellung der Bronchialschleimhaut sowie zu einer Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur. Die α -mimetische Komponente bewirkt eine Verbesserung der Kreislaufsituation infolge einer Vasokonstriktion.

1.6.2.4 Anticholinergika

Die Anwendung erfolgt in der Regel nur topisch bei Asthma bronchiale mit ausgeprägter cholinergischer Komponente.

1.6.2.5 Methylxanthine

Durch Hemmung der Phosphodiesterase kommt es zu einer Erhöhung des cAMP, was zu einer Bronchospasmolyse, aber auch zu einer Steigerung der Kontraktionskraft der Atemmus-

kulatur führt. Die Beeinflussung der Entzündung ist gering und daher therapeutisch nur von untergeordneter Bedeutung. Die Hauptanwendung ist die Therapie des Status asthmaticus. Da Theophyllin nur eine sehr geringe therapeutische Breite besitzt, ist die Kontrolle des Plasmaspiegels wichtig. Inhalative β_2 -Sympathomimetika sind der oralen Therapie mit Theophyllin aus Gründen der Patientenbefindlichkeit und der Effektivität vorzuziehen⁹⁹.

1.6.2.6 Cromone

Der genaue Wirkmechanismus der Substanzen Dinatriumcromoglycat und Nedocromil-Natrium ist noch nicht verstanden. Es ist aber bekannt, daß beide die Freisetzung von Histamin und anderen Mastzellmediatoren hemmen, woraus eine geringere Rekrutierung von Eosinophilen resultiert^{100; 101}. Neben den Mastzellen werden noch Epithelzellen der Nase, Lymphozyten und weitere Entzündungszellen in ihrem Sekretionsverhalten beeinflusst^{102; 103}. Die Haupteinsatzgebiete der Cromone sind die Prophylaxe des Asthma bronchiale sowie der allergischen Rhinitis und Konjunktivitis^{104; 105}. Eine Verminderung der bronchialen Hyperreagibilität, Rückgang der Frequenz und Schweregrad chronischer Symptome sowie eine verbesserte Lungenfunktion können bei Asthma durch Nedocromil erreicht werden¹⁰⁶.

1.6.2.7 Immunsuppressiva

Cyclosporin A und Tacrolimus sind zwei verschiedene Immunsuppressiva, die aber über den gleichen intrazellulären Rezeptor, das Immunophilin, in T-Lymphozyten wirken¹⁰⁷. Über mehrere Zwischenschritte kommt es zu einer Verminderung der Transkription von Zytokinen in mRNA. Das ist besonders bei Transplantationen und Autoimmunerkrankungen interessant. Neuere Erkenntnisse zeigen, daß auch bei atopischer Dermatitis und chronischer Urtikaria eine Verbesserung der Symptomatik eintritt^{108; 109}. Selbst bei Asthma ist ein additiver therapeutischer Effekt zu sehen¹¹⁰. Zudem wurde in einem Tierexperiment eine verminderte bronchiale Hyperreagibilität und ein Ausbleiben des Remodelings der Luftwege nach chronischer Allergenprovokation festgestellt¹¹¹.

1.6.2.8 Leukotrienrezeptorantagonisten

Bei dieser relativ neuen Medikamentengruppe handelt es sich um die ersten Antiasthmatica mit einem exakt bekannten Wirkungsansatz¹¹². Grundlage für die Entwicklung war, daß die Leukotriene als sehr potente Bronchokonstriktoren, Chemotaxine für Eosinophile sowie Induktoren der Mukossezernierung und Gefäßpermeabilitätssteigerung erkannt wurden¹¹³. Die klinische Anwendung erfolgt in Kombination mit Antihistaminika, inhalativen und systemischen Kortikoiden sowie β_2 -Sympathomimetika^{114; 115}. Dadurch kann die Dosis der üblichen Basis-

therapeutika gesenkt werden. Allerdings ist bei Kombination mit Theophyllin Vorsicht geboten, da durch einen verminderten Abbau des Methylxanthins toxische Serumspiegel erreicht werden können¹¹⁶. Eingesetzt werden die Leukotrienrezeptorantagonisten bei Patienten mit Analgetikaintoleranz sowie bei belastungsinduziertem und durch Allergene verursachtem Asthma¹¹⁷. Neuere Erkenntnisse schreiben ihnen auch antientzündliche Eigenschaften zu¹¹⁸.

1.6.3 Spezifische Immuntherapie

Die spezifische Immuntherapie (SIT) stellt, im Gegensatz zur symptomatischen Pharmakotherapie, die nach bisherigen Erkenntnissen einzige Behandlung dar, die den natürlichen Verlauf allergischer Erkrankungen beeinflussen und den Ausbruch von Asthma verhindern kann¹¹⁹.

Seit ihrer Einführung 1911 durch Freeman und Noon wird die Immuntherapie als Desensibilisierungsbehandlung durchgeführt^{120; 121}. Vor allem bei Allergien gegen Inhalationsallergene, wie Pollen, Hausstaubmilben und Tierhaare, aber auch Insektengiftallergien, findet die SIT Anwendung. Bei Nahrungsmittelallergien wird eine SIT in der Regel nicht durchgeführt.

Im Rahmen der Behandlung werden dem atopischen Patienten kontinuierlich steigende Mengen des bei ihm die Beschwerden auslösenden Allergens verabreicht. Diese Phase der Behandlung wird als Aufbauphase bezeichnet. Die Dauer hängt von verschiedenen Faktoren ab. So kann bei Allergikern mit einer starken Reaktion auf die therapeutisch verabreichten Allergene die Dosis nur sehr langsam gesteigert werden, was u. U. zu einer insgesamt reduzierten kumulativen Allergendosis führt. Beim Auftreten von Infekten oder einer Verschlechterung der allergischen Erkrankung ist zu allen Stadien der SIT eine Dosisreduktion oder gar ein Abbruch erforderlich. Die in der Aufbauphase erreichte verträgliche Allergenmenge wird in der sich anschließenden Erhaltungsphase über 3 bis 5 Jahre appliziert. In einer Studie konnte bei mindestens dreijähriger Immuntherapie eine höhere Effektivität als bei kürzeren Therapiezeiträumen gezeigt werden¹²². Auch nach Beendigung der SIT hält der Therapieerfolg noch für einige Jahre an^{123; 124}.

Mit einer SIT sollte bei gesicherter Allergie möglichst früh begonnen werden, um einer Sensibilisierung gegenüber weiteren Allergenen vorzubeugen und eine Organmanifestation zu verhindern¹²⁵. Bei Patienten mit allergischer Rhinitis ist es dadurch möglich, die Entwicklung von Asthma zu verzögern oder sogar zu vermeiden. Je länger die Allergie besteht und je größer die Anzahl der Allergene ist, die beim Patienten die Allergie unterhalten, desto schwieriger wird es, einen Erfolg bei der SIT zu erzielen¹²⁶. Die Verträglichkeit der Behandlung kann durch eine pharmakotherapeutische Prä- oder Komedikation verbessert werden¹²⁷. Hierbei bedarf es allerdings besonderer Aufmerksamkeit, weil eine mögliche allergische Exazerbation maskiert werden kann. Es wird eine mindestens 20 Minuten dauernde Überwa-

chung nach der Allergengabe empfohlen, da die meisten unerwünschten Nebenwirkungen in dieser Zeit auftreten^{128; 129}. Die EAACI empfiehlt sogar eine 30-minütige Wartezeit¹³⁰. Diese hat besondere Bedeutung bei verkürzten Therapieprotokollen und hochsensibilisierten Patienten. Ein überdurchschnittlich hohes Risiko schwerwiegende Reaktionen zu entwickeln haben Patienten mit Asthma, bei denen bronchospastische Beschwerden im Vordergrund stehen^{131; 132}.

Die Indikation der Immuntherapie ist bei Allergikern zu sehen, deren Beschwerden durch eine Pharmakotherapie nicht ausreichend gebessert werden, denen eine Vermeidung des Allergens im täglichen Leben nicht möglich ist und bei denen der weiteren Manifestation der Allergie entgegengewirkt werden soll. Vor Therapiebeginn muß eindeutig die IgE-vermittelte Genese und die klinische Relevanz durch die entsprechenden Tests nachgewiesen werden.

Bei Patienten mit schweren immunologischen oder malignen Erkrankungen, schweren psychischen Störungen und pharmakologisch nicht zu kontrollierendem Asthma oder irreversibler Obstruktion besteht eine relative Kontraindikation für die SIT¹³⁰. Auch Personen mit KHK, schwerer arterieller Hypertonie und β -Blockertherapie gehören zu dieser Gruppe, da die Adrenalingabe bei anaphylaktischen Reaktionen vital gefährdend wäre oder durch die Blockade der Rezeptoren wirkungslos bliebe¹³⁰. Eine bereits begonnene Immuntherapie kann mit modifizierter Allergendosis während der Schwangerschaft weitergeführt werden, was vorteilhafterweise eine geringere Dosierung der für den Fetus nicht ganz unbedenklichen Pharmaka ermöglicht¹³³.

Sowohl für eine zuverlässige Diagnosestellung als auch für eine sichere und erfolgreiche Immuntherapie ist die Standardisierung der eingesetzten Allergene eine wichtige Voraussetzung¹³⁴. Bei der Vielfalt der zur Therapie verwendeten Allergene ist es auch heute noch schwierig, bei allen einheitliche Standards zu etablieren. Daher wird empfohlen, daß die Hersteller von medizinisch genutzten Allergenpräparaten einen sog. in-house reference standard schaffen, um die Einheitlichkeit der verschiedenen Chargen zu gewährleisten¹³⁵. Um die Effektivität einer Immuntherapie bei noch größerer Sicherheit und weniger Nebenwirkungen zu erhöhen, werden die natürlichen Allergene heute in ihren spezifischen Eigenschaften teilweise gezielt verändert oder als rekombinante Allergene gentechnisch hergestellt. Die Wirksamkeit dieser modifizierten Allergene, die sich in ihrer Intensität von den natürlichen unterscheidet, konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden^{136; 137}.

Obwohl die SIT nun schon seit 90 Jahren als Desensibilisierungsbehandlung bei Allergien angewandt wird, ist über ihren genauen Wirkmechanismus trotz intensiver Forschung noch vieles unbekannt. Auf mögliche Therapieprinzipien wie die Korrektur der Th₁-Th₂-Imbalance,

die Anergie, die Apoptose und weitere wird im einzelnen im Abschnitt Diskussion eingegangen.

Die beiden in dieser Anwendungsbeobachtung untersuchten Formen der spezifischen Immuntherapie werden im Abschnitt Material und Methoden ausführlich dargestellt.

1.6.4 Patientenschulung

Es konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, daß durch eine gezielte Unterrichtung des allergischen Patienten sein Wohlbefinden verbessert werden kann. Auch unter sozio-ökonomischen Gesichtspunkten stellt die Patientenschulung einen wichtigen Aspekt in der Therapie des Asthmas dar¹³⁸. Sie ist von entscheidender Bedeutung, um bei den Betroffenen das Verständnis für die eigene Krankheit zu fördern. Bei Kindern sind es die Eltern, die mit dem Krankheitsbild vertraut gemacht werden müssen. Hier bestehen vor allem im Hinblick auf die klinischen Zeichen und pathophysiologischen Veränderungen noch Defizite¹³⁹. Bei rauchenden Eltern liegt ein vermindertes Interesse an Schulungsprogrammen vor, bei einer gleichzeitig stärkeren Neigung das Asthma der Kinder zu leugnen¹⁴⁰.

Im Rahmen der Kurse werden die Ursachen, klinischen Zeichen sowie Präventions- und Sofortmaßnahmen vermittelt. Ein wichtiges Hilfsmittel in diesem Zusammenhang ist die regelmäßige Messung des Peak Flow Wertes bei Asthmatikern, um die Selbsteinschätzung der bronchialen Situation zu verbessern¹⁴¹. Dadurch ist es dem Patienten möglich, lebensbedrohliche Situationen rechtzeitig zu erkennen und auch entsprechend medikamentös zu behandeln. Neben den erlernten Akutmaßnahmen werden auch grundlegende Dinge, wie die richtige Medikamenteneinnahmetechnik, geübt, weil durch die falsche Handhabung die inhalativ applizierten Pharmaka ihren Wirkort nicht erreichen.

Da es schwierig ist, vor allem Kinder, Jugendliche und junge Berufstätige für ein solches Schulungsprogramm zu motivieren, ist dazu übergegangen worden, diese im Rahmen von Ferienaufenthalten, Surfcamps u. ä. zu organisieren^{142; 143}. Das hat neben der angenehmeren Umgebung den Vorteil, daß die Kinder ständig unter der Beobachtung von entsprechend geschultem medizinischen Personal sind. Dadurch ist es möglich, eine Feineinstellung der Therapie vorzunehmen. Im Rahmen der sportlichen Aktivitäten können die kleinen Patienten an immer anstrengendere Übungen herangeführt werden und lernen dabei ihre Belastbarkeit besser einzuschätzen. Vielen kann so die Angst vor körperlichen Anstrengungen genommen werden¹⁴³. Das gemeinsame spielerische Lernen und der Erfahrungsaustausch tragen ebenfalls zum Erfolg bei.

2 Zielstellung

2.1 Ziele der Immuntherapie

Die Bedeutung der Allergien in unserem täglichen Leben nimmt, auch unter gesundheitspolitischen Gesichtspunkten betrachtet, immer mehr zu. Prävalenz- und Inzidenzraten haben sich im letzten Jahrhundert mehr als verzehnfacht und zeigen eine kontinuierliche Zunahme der allergischen Erkrankungen an. Allerdings kann dieser Anstieg nicht allein auf die vermehrte Aufmerksamkeit der Menschen, bessere Kenntnis von Allergien und häufigere Arztkonsultationen zurückgeführt werden. Wie die Entwicklung in Zukunft aussehen wird, ist bisher noch nicht genau abzusehen. Aus heutiger Sicht ist aber davon auszugehen, daß in unserem mit potentiellen Allergenen überlasteten täglichen Umfeld ein weiterer Anstieg der Atopien zu verzeichnen sein wird. Auch der Einfluß der noch zum Großteil unbekannten Adjuvantien, wie Auto- und Industrieabgase, ist noch nicht vollständig geklärt.

Aufgrund der Zunahme der Allergien sind alle betroffenen Patienten, die Ärzte, aber auch die Krankenkassen an einer Verbesserung, Erweiterung und Vereinfachung der Therapie interessiert. Präventionsmaßnahmen können bereits im Vorfeld die Entwicklung oder die chronische Unterhaltung einer allergischen Entzündung verhindern. Bei den Allergenen, die in der äußeren Umwelt vorkommen, ist das allerdings nur sehr begrenzt möglich. Deshalb ist es wichtig, die anderen therapeutischen Ansätze immer weiter auszubauen.

Die Pharmakotherapie wurde durch neue Präparate, veränderte Galeniken und neue Applikationsformen in ihrer Verträglichkeit, Praktikabilität und Effizienz enorm verbessert. Leider ist es damit aber nicht möglich, dauerhafte Erfolge zu erzielen. Diese konnten bisher nur für die Immuntherapie demonstriert werden. Grundlage ist hierbei die Gabe des allergieauslösenden Antigens in einer kontinuierlich steigenden Konzentration bis die Erhaltungsdosis erreicht wird. Anschließend wird diese üblicherweise für die folgenden 3 Jahre verabreicht. Hierfür stehen verschiedene Möglichkeiten der Applikation zur Verfügung.

Die klassische Version ist die Injektion des Allergenextrakts unter die Haut. Im Rahmen dieses Verfahrens muß der Patient regelmäßig zum Spritzen zum Arzt gehen. Das stellt einen enormen Zeitaufwand, aber auch ein potentielles Infektionsrisiko dar; von den Unannehmlichkeiten durch die ständigen Einstiche ganz abgesehen. Zudem ist zu beachten, daß es auch Personen, wie Berufskraftfahrer oder Reiseleiter, gibt, die nicht ständig ihren Hausarzt aufsuchen können. In solchen Fällen ist es wichtig, dem Patienten eine Applikationsform anzubieten, die ihn ortsunabhängig macht. Eine für den Erkrankten angenehme Variante ist in der sublingualen Gabe der therapeutisch eingesetzten Allergenextrakte zu sehen. Vergleichbar mit

der subkutanen Form wird die verabreichte Allergenmenge bis zur Erhaltungsdosis gesteigert, die für mindestens 3 weitere Jahre eingenommen wird. Bei der sublingualen Immuntherapie handelt es sich um ein nicht-invasives Verfahren. Dadurch entfallen die häufigen Arztbesuche, das Infektionsrisiko und die Ortsgebundenheit. Der richtig geschulte Patient bzw. dessen Eltern können innerhalb gewisser Grenzen die Therapie an das eigene Befinden anpassen. Auch andere nicht-invasive Darreichungsformen, wie die orale und nasale, sind in der Erprobung.

2.2 Ziele dieser Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit werden verschiedene Zelladhäsionsmoleküle, Interleukine und Immunglobuline im Serum bei Allergikern vor Therapie, bei Allergikern unter subkutaner oder sublingualer Therapie sowie bei gesunden Kontrollpersonen untersucht. Durch die spezifische Immuntherapie wird die Expression und Sekretion dieser maßgeblich an der allergischen Reaktion beteiligten Plasmaproteine verändert.

Ziel dieser Messungen ist es zu zeigen, daß durch die spezifische Immuntherapie nicht nur eine klinische Besserung der Symptomatik erreicht wird, sondern daß entsprechend der Pathogenese allergischer Erkrankungen veränderte Plasmaproteine wieder in Richtung des Normalwertes geführt werden. Gleichzeitig wird die Eignung der einzelnen gemessenen immunkompetenten Moleküle als Parameter zur Verlaufskontrolle der Immuntherapie untersucht.

2.3 Arbeitshypothesen

Folgende Hypothesen sollen anhand der durchgeführten Messungen überprüft werden:

1. Die Serumspiegel der Zelladhäsionsmoleküle sICAM-1, sE-Selektin und sVCAM-1, des löslichen Interleukinrezeptors sIL-2R, des Interleukins IL-12 und des Immunglobulins IgG₄ unterscheiden sich bei Allergikern und Gesunden.
2. Durch die spezifische Immuntherapie ist es möglich, die o. g. Moleküle in Richtung der Normalwerte zu verändern.
3. Die Messung von löslichen Plasmaproteinen kann als ergänzendes Verfahren neben der Klinik zur Verlaufsbeurteilung bei Immuntherapien herangezogen werden.
4. Durch die spezifische Immuntherapie wird die Th₁-Th₂-Imbalance ausgeglichen.
5. Die immunologischen Effekte der klassischen subkutanen und der angenehmeren sublingualen Form sind vergleichbar.
6. Im Verlauf der Immuntherapie zeigen die gelösten Plasmaproteine Veränderungen, die zur Hypothesengeneration für eine zukünftige vergleichende Studie herangezogen werden können.

3 Material und Methoden

3.1 *Patientenauswahl und Blutprobengewinnung*

Die Erhebung der in dieser Arbeit dargestellten Daten erfolgte an Kindern aus der Ambulanz der Kinderklinik des Robert-Koch-Krankenhauses, Apolda, die dort aufgrund ihrer atopischen Erkrankung in ständiger Betreuung sind. Aus diagnostischen Zwecken muß den kleinen Patienten regelmäßig Venenblut abgenommen werden. Hierbei wurden zusätzlich maximal 10 ml Blut je Untersuchungszeitpunkt für unsere Laboruntersuchungen entnommen. Insgesamt wurden von 133 verschiedenen Patienten 307 Proben untersucht. Von diesen stammen 62 von Frühblüher-, 152 von Gräser/Roggen- und 93 von Milbenallergikern. Die wegen nicht-allergischer Beschwerden vorstelligen Personen, bei denen eine allergische Erkrankung sicher ausgeschlossen werden konnte, bilden eine Gruppe von 42 Kontrollen. Das Durchschnittsalter der Patientengruppe (12 Jahre, Standardabweichung 5,4 Jahre) ist mit dem der Kontrollgruppe (13,3 Jahre, Standardabweichung 4,9 Jahre) vergleichbar.

Einschlußkriterien für die Patienten war eine RAST-Klasse zwischen 3 und 6 sowie eine gesicherte Diagnose. Zum Zeitpunkt der Blutentnahme lag keine allergische Exazerbation oder eine andere akut oder chronisch verlaufende Erkrankung vor. Patienten mit einer Polyallergie oder chronischem Asthma bronchiale mit bereits erfolgtem Umbau waren von der Teilnahme ausgeschlossen. Vor Beginn wurde eine schriftliche Einverständniserklärung der Eltern eingeholt. Die Zuteilung zur SLIT oder SCIT erfolgte entsprechend der zu erwartenden Compliance.

3.2 *Durchführung der Immuntherapie*

Die spezifische Immuntherapie wird bei allergischen Erkrankungen vom Soforttyp durchgeführt, deren Ursache nicht meidbare Allergene sind. Im Rahmen der Hyposensibilisierung werden die allergieauslösenden Stoffe (Allergene) in steigender Menge gegeben, wobei mit einer sehr geringen Anfangsdosis begonnen wird. Diese wird bis zum Erreichen der in der Regel für 3 bis 5 Jahre gegebenen Erhaltungsdosis kontinuierlich gesteigert. Während des Behandlungszeitraums soll die Exposition gegenüber dem krankheitsauslösenden Allergen vermieden werden.

Vor Beginn der Desensibilisierung ist ein ausführliches ärztliches Gespräch erforderlich, um mögliche Kontraindikationen, wie aktive Tuberkulose, Autoimmunerkrankungen, Immundefekte, immunsuppressive Behandlung, Tumorleiden, schwere chronisch entzündliche Erkrankungen, irreversible Atemwegsschädigungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Schwanger-

schaft, zu erkennen. Der behandelnde Arzt muß den Patienten auf die Notwendigkeit der konsequenten Therapie über 3 Jahre, auch wenn die Symptombesserung bereits in der nächsten Pollensaison eintritt, hinweisen. Regelmäßige Arztbesuche sind in Abhängigkeit von der durchgeführten Desensibilisierungstherapie notwendig, um den Krankheitsverlauf genau zu verfolgen, die Begleitmedikation optimal zu gestalten und nicht zuletzt um die benötigten Therapeutika zu verschreiben.

Im Laufe der Zeit haben sich verschiedene Verfahren entwickelt, um dem Patienten die therapeutisch wirksamen Allergene zu verabreichen. Ein sehr bekanntes ist die Gabe mittels Spritze unter die Haut (SCIT). Aber auch neue, für den Allergiker angenehmere Methoden, wie die sublinguale (SLIT) oder intranasale Gabe (LNIT), zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit.

3.2.1 Sublinguale Immuntherapie

Mit der SLIT (^{B.U.}Pangramin SLIT[®]) kann jederzeit außerhalb – spätestens jedoch bis 4 Wochen vor Beginn – des Pollenfluges begonnen werden. Auch während der Pollensaison ist es im Interesse einer hohen kumulativen Dosis empfehlenswert, die Therapie unverändert fortzuführen. Von einer Dosissteigerung sollte in diesem Zeitraum jedoch abgesehen werden. Für den Fall, daß während der Pollenflugzeit starke allergische Symptome auftreten, ist eine Reduktion auf ein Fünftel der zuletzt genommenen Dosis anzuraten. Sollte sogar eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein, so wird, in Abhängigkeit von der Dauer dieser, die Therapie gemäß der Dosierungsanleitung fortgesetzt.

Die 4 Wochen dauernde Anfangsbehandlung besteht bei diesem Präparat aus 4 verschiedenen Flaschen mit den Stärken 1 bis 4. Entsprechend des Behandlungsplans wird die täglich zu nehmende Zahl der Tropfen gesteigert, bis die Enddosis von 10 Tropfen der Flasche 4 erreicht ist. Jetzt schließt sich die 3 bis 5 Jahre dauernde Fortsetzungsbehandlung mit der erreichten Erhaltungsdosis (im Normalfall 10 Tropfen der Flasche 4) bei einer dreimaligen wöchentlichen Gabe an. Wenn während der Anfangs- oder Fortsetzungsphase Unterbrechungen, Unverträglichkeiten, Impfungen oder Krankheiten auftreten, muß der allgemeine Behandlungsplan für den einzelnen Patienten modifiziert werden.

Nach der Einnahme, die möglichst immer zur selben Tageszeit erfolgen sollte, bleiben die Tropfen für 2 Minuten unter der Zunge und werden anschließend geschluckt. Bei Kindern ist es ratsam, die regelmäßige und richtige Gabe der Tropfen durch die Eltern überwachen zu lassen. Eine sorgfältige Dokumentation über die Einnahmen ist durchzuführen.

Bei korrekter Anwendung und Berücksichtigung des individuellen Sensibilisierungsgrades ist eine gute Verträglichkeit gewährleistet. Beim Absetzen von gleichzeitig eingenommenen

symptomatisch wirksamen Antiallergika mit antihistaminerger Komponente ist gelegentlich eine Dosisreduktion von Pangramin SLIT[®] erforderlich. Notwendige planbare Impfungen sollten frühestens eine Woche nach der letzten Pangramingabe erfolgen. Die Fortsetzung mit einer um 4 Stufen reduzierten Therapie erfolgt erst 2 Wochen nach der Schutzimpfung. Bei Impfungen während der Anfangsphase wird die Behandlung 2 Wochen danach erneut begonnen. Am Einnahmetag sind Alkohol und schwere Mahlzeiten zu meiden. Zur Zeit der Schwangerschaft darf keine SLIT durchgeführt oder begonnen werden. Während der Stillzeit ist eine Behandlung mit Pangramin SLIT[®] möglich.

Tab. 3: Dosisreduktion bei Therapieunterbrechung

Unterbrechung	Reduktion
bis zu 1 Woche	1 Stufe
1-2 Wochen	2 Stufen
2-3 Wochen	3 Stufen
3-4 Wochen	4 Stufen
länger als 4 Wochen	Neubeginn mit 1 Tropfen aus Flasche 1

Die Dosis wird anschließend wie bei der Anfangsbehandlung gesteigert.

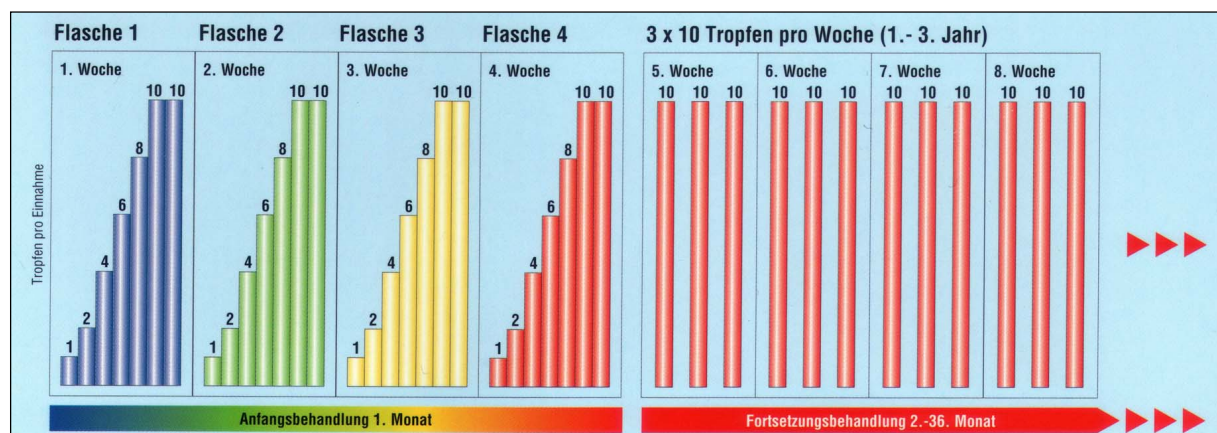


Abb. 1: Behandlungsplan für Pangramin SLIT[®] 144

3.2.2 Subkutane Immuntherapie

Auch der SCIT liegt das allgemeine Prinzip der Dosissteigerung des Allergens zugrunde. Dieses wird hier im Gegensatz zur SLIT nicht unter die Zunge getropft, sondern unter die Haut gespritzt. Analog zur SLIT gliedert sich die Behandlung in eine Anfangs- und Fortsetzungsbehandlung bei einer Gesamtdauer von 3 bis 5 Jahren. Ein entscheidender Nachteil der SCIT ist, daß der Patient einmal wöchentlich den Arzt aufsuchen muß, um sein Medikament injiziert zu bekommen. Andererseits ist diese feste Bindung an den Arzt bei inkomplianten Patienten als ein Vorteil dieses therapeutischen Prinzips zu sehen.

Aufgrund möglicher Nebenwirkungen, wie Juckreiz an der Injektionsstelle, Niesreiz, Asthmaanfall oder sogar eines Kreislaufschocks, die erfahrungsgemäß bei der SCIT häufiger auftreten als bei der SLIT, muß der Allergiker mindestens eine halbe Stunde post injectionem beim Arzt unter Aufsicht verweilen.

3.3 Bearbeitung der Blutproben

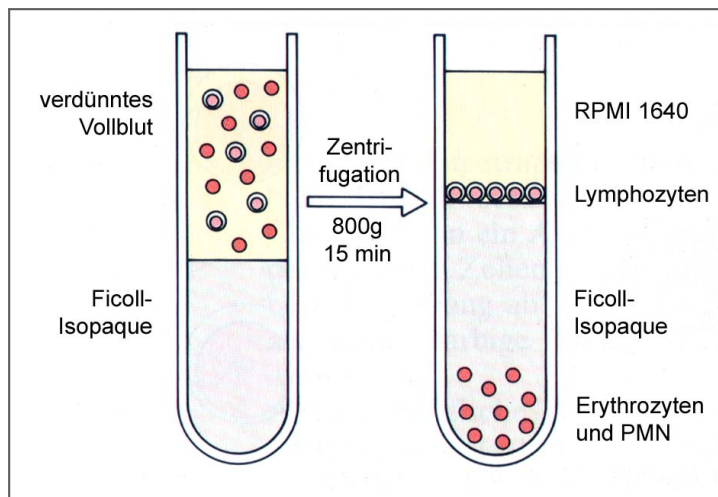
Das Venenblut der Patienten wurde in Li-Heparin-Röhrchen abgenommen und bei Zimmertemperatur ungefähr einen halben Tag als Vollblut gelagert, bevor es weiterverarbeitet worden ist. Die Isolierung der Lymphozyten mußte unter sterilen Bedingungen erfolgen, um sie in einer Zellkultur anzüchten zu können. Deshalb wurde die Plasmagewinnung sowie die Auftrennung der zellulären Blutbestandteile an einem sterilen Arbeitsplatz durchgeführt. Die benutzten Labormaterialien wurden entweder autoklaviert oder waren Einmalprodukte. Alle verwendeten Lösungen und Chemikalien mußten ebenso die Bedingungen der Sterilität erfüllen.

3.3.1 Gewinnung des Plasmas

Das Vollblut wurde bei 800 g für 7 Minuten zentrifugiert. Das sich im Röhrchen oben befindliche Plasma wurde in Spitzbodenröhrchen pipettiert und bei 1480 g erneut für 15 Minuten zentrifugiert. Anschließend wurde das Plasma bei -70°C zu Portionen von je 500 μl für die nachfolgenden Untersuchungen von löslichen Plasmaproteinen, die auf unterschiedlichen Ebenen an der allergischen Reaktion beteiligt sind, eingefroren.

3.3.2 Gewinnung der Lymphozyten

Nachdem das fehlende Plasma durch RPMI 1640 ersetzt war, wurde die weiße Fraktion der zellulären Blutbestandteile mittels eines Ficoll-Isopaque-Dichtegradienten (1,077 g/ml) gewonnen. Hierzu wurden 6 ml des resuspendierten Blutes mit 3 ml der Ficoll-Isopaque-Lösung in einem Leukozytensedimentationsröhrchen unterschichtet und 15 Minuten bei 800 g zentrifugiert. Danach befinden sich die Erythrozyten und die peripheren mononukleären Zellen aufgrund ihrer höheren Dichte am Boden des Sedimentationsröhrchens. Die sich wegen ihrer geringeren Dichte oberhalb der Filterscheibe befindliche Fraktion der Lymphozyten wurde in ein Spitzbodenröhrchen pipettiert und dreimal mit RPMI 1640 gewaschen. Hierfür wurden die Lymphozyten mittels einer Pipette vorsichtig mit der RPMI-Lösung durchmischt und immer wieder 10 Minuten bei 1000 g zentrifugiert. Anschließend wurde die Lymphozytenfraktion mit FKS/AAS auf einen Milliliter aufgefüllt und in einer Neubauerzählkammer die Anzahl der Zellen bestimmt.

Abb. 2: Lymphozytenabtrennung¹⁴⁵

3.4 ELISA zur Messung verschiedener Adhäsionsmoleküle im Plasma

ELISA heißt Enzyme Linked Immunosorbent Assay und bedeutet, daß mittels hochspezifischer Antikörper und Enzyme auch geringe Mengen einer Substanz in Plasma, Serum, Kulturüberständen oder anderen Medien gemessen werden können. Das Prinzip ist dem RIA sehr ähnlich. Es hat jedoch den Vorteil, daß keine radioaktive Markierung erfolgt und so die Anforderungen an die Laborsicherheit leichter bereitzustellen sind.

Das Grundprinzip des ELISA beruht auf der Bindung eines Fängerantikörpers an die Wand der Testplatte. Danach wird das zu messende Medium aufgetragen. Das Antigen, das die zu bestimmende Substanz darstellt, wird durch den Fängerantikörper an die Oberfläche gebunden. Ein weiterer, in den meisten Fällen der Messungen Biotin-markierter Detektionsantikörper, wird nun aufgetragen. Er bindet an sein Antigen. Danach wird HRP-Streptavidin pipettiert. Aufgrund seiner hohen Affinität bindet das Streptavidin an das Biotin des Detektionsantikörpers und fixiert so die Peroxidase. Die zum Schluß aufgetragene TMB-Substratlösung wird durch das Enzym umgesetzt. Dabei entsteht ein Chromogen, dessen Extinktion mit einem ELISA-Reader gemessen werden kann. Unter Verwendung der für die Standards ermittelten Werte kann auf die Konzentration der zu bestimmenden Moleküle in den Proben geschlossen werden.

3.4.1 sICAM-1

3.4.1.1 Allgemeine Bedeutung

Die ICAMs (Intercellular Adhesion Molecule) sind Zelladhäsionsmoleküle, die zur Immunoglobulinsuperfamilie gehören. Bisher sind in der Literatur 3 verschiedene Unterformen beschrieben worden.

ICAM-1 (CD54) befindet sich auf der Oberfläche antigenpräsentierender Zellen (APC) und aktivierter Gefäße. Hieran bindet der sich auf der Zelloberfläche von T-Lymphozyten befindliche Ligand LFA-1, der daraufhin durch eine Konformationsänderung seine Affinität deutlich erhöht¹⁴⁶. So wird die Verweilzeit der T-Zelle an der APC verlängert oder ein Durchtritt durch aktivierte Gefäße (homing) ermöglicht¹⁴⁷.

Es gibt auch eine lösliche Form, das sICAM-1¹⁴⁹. Im allgemeinen ist heute davon auszugehen, daß diese durch die Ablösung von ICAM-1 aus der Zelloberfläche stammt. Prinzipiell wäre aber auch eine von der zellständigen Form unabhängige Bildung denkbar, die vorwiegend regulatorisch wirkt.

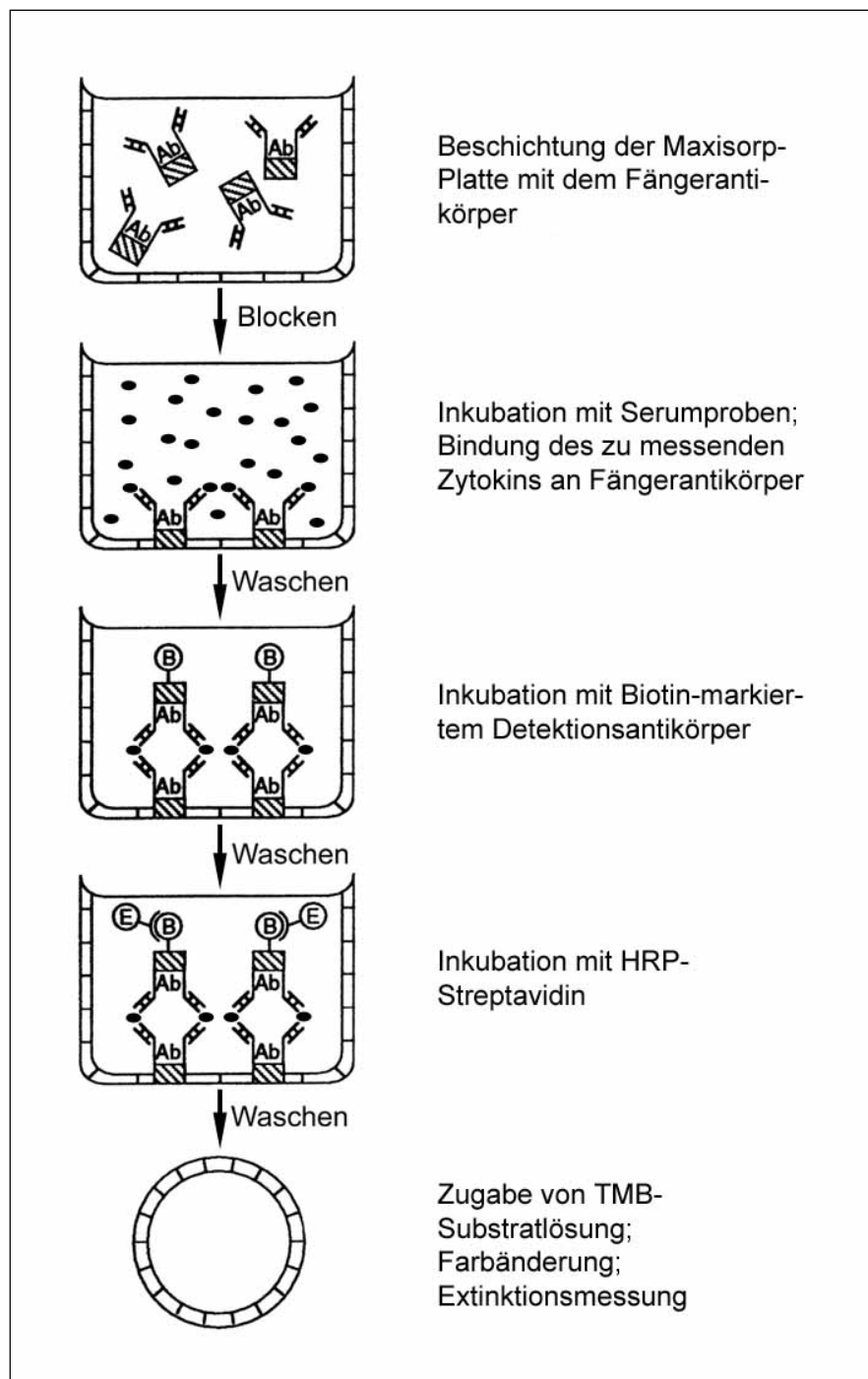


Abb. 3: Prinzip des ELISA¹⁴⁸

3.4.1.2 Messung

Zur Durchführung des ELISA der Firma Diaclone zur Bestimmung des sICAM-1 im Plasma wurden 96 Loch Maxisorp-Platten der Firma Nunc verwendet. Zuerst mußten einige Meßreihen durchgeführt werden, um die optimalen Konzentrationen der Fänger- und Detektionsantikörper zu ermitteln.

Die Plattenbeschichtung erfolgte mit einer Konzentration von 25 µl Fängerantikörper auf 10 ml Beschichtungspuffer (PBS). Hiervon wurden 100 µl/Loch aufgetragen und bei 4 °C über Nacht inkubiert. Am nächsten Tag wurde die Platte zweimal mit PBS 0,05 % Tween gewaschen und anschließend für 2 Stunden mit 250 µl/Loch Sättigungspuffer (PBS 5 % BSA) bei Raumtemperatur geblockt. Danach wurde die Platte ausgeklopft. Anschließend wurden die rekonstituierten Standards und Plasmaproben (1:150 in PBS 1 % BSA verdünnt) zu je 100 µl/Loch aufgetragen. Es folgte eine Inkubation der zu messenden Proben mit dem biotinyliertem Detektionsantikörper (37,5 µl der Ak in 5 ml PBS 1 % BSA, 50 µl/Loch) bei Raumtemperatur. Nach einer Stunde wurde die Platte dreimal gewaschen und 100 µl HRP-Streptavidin (1:6700 in PBS 0,1 % Tween plus 1 % BSA) pro Loch aufgetragen. Die Platte wurde nun für 20 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert, dann dreimal gewaschen und anschließend wurden in jedes Loch 100 µl TMB-Substratlösung aufgetragen. Nach einer 10 bis 15 Minuten dauernden Inkubation im Dunkeln wurde die Reaktion durch die Zugabe von 100 µl/Loch 1 M H₂SO₄ gestoppt. Mit einem ELISA-Platten-Reader (Spectra) wurde sofort die Lichtabsorption bei 450 nm (Referenz 620 nm) gemessen. Anhand der Extinktionen der Standard- und Leerwerte konnten die sICAM-1 Konzentrationen der Plasmaproben berechnet werden.

3.4.2 sIL-2R

3.4.2.1 Allgemeine Bedeutung

Der Rezeptor des Zytokins IL-2 spielt eine entscheidende Rolle in der Regulierung der Immunantwort. Die Bindung von IL-2 an seinen Rezeptor auf der Oberfläche von T-Lymphozyten triggert eine Reihe von intrazellulären Signalübertragungskaskaden. Dadurch kommt es zu einer Aktivierung und Proliferation von ruhenden T-Zellen. Aus diesen generieren sich Helfer-, Suppressor- und zytotoxische T-Lymphozyten, die wesentlich an der Immunantwort beteiligt sind.

In seinem Aufbau ist der IL-2 Rezeptor einzigartig unter den Growth Factor Receptors, da er aus bis zu 3 verschiedenen Membrankomponenten (IL-2R α : MW 55 kDa, IL-2R β : MW 70-75 kDa, IL-2R γ : MW 64 kDa) aufgebaut ist. Ruhende T-Zellen exprimieren nur die β - und γ -

Kette auf ihrer Oberfläche. Erst beim Zusammentreffen mit einem spezifischen Antigen in Gegenwart des erforderlichen kostimulatorischen Signals tritt der T-Lymphozyt in die G1-Phase ein. Gleichzeitig findet eine Stimulation der IL-2 Synthese sowie die Bildung der α -Ketten statt. Durch die Anlagerung der α -Kette an die β - und γ -Kette kommt es zu einer enormen Steigerung der Rezeptoraffinität und die T-Zellen können den restlichen Zellzyklus durchlaufen¹⁴⁷.

Die meisten ruhenden T-Zellen, B-Zellen, neutrophilen Granulozyten und Monozyten exprimieren nur wenige IL-2 Rezeptoren auf ihrer Oberfläche. Bei Aktivierung nimmt die Zahl der Rezeptormoleküle auf den Zellen enorm zu und die lösliche Form (sIL-2R), die 10 kDa kleiner ist, wird freigesetzt.

3.4.2.2 Messung

Die Besonderheit bei diesem ELISA der Firma DPC Biermann war, daß der primäre Reaktionsschritt, die Bindung des sIL-2R Moleküls, in der flüssigen Phase abläuft und erst im folgenden die Wandfixierung durch einen Liganden erfolgt. In die bereits industriell mit einem Universal-Liganden beschichtete 96 Loch Platte wurden entweder 25 µl/Loch des Standards, der Kontrollen oder der Plasmaproben gegeben. Unmittelbar folgend wurden je Loch 100 µl des Ligand-markierten IL-2R Ak (monoklonaler Maus-Ak gegen IL-2R, Ligand-gekoppelt) und 100 µl des Enzym-markierten IL-2R Ak (monoklonaler Maus-Ak gegen IL-2R, Meerrettichperoxidase-konjugiert) aufgetragen. Die Platte wurde bedeckt und für 60 Minuten durch einen Plattenschüttler in ständiger Bewegung gehalten. Jetzt wurden 25 µl/Loch des Anti-Ligand Ak (reaktiv mit Ligand-markiertem Ak sowie Ligand-beschichteter Mikrotiter-Platte) zugegeben und nach dem Abdecken erneut 60 Minuten auf den Plattenschüttler gestellt. Nachdem die Inkubation beendet war, wurde die Platte viermal gewaschen. Es folgte der Auftrag von 200 µl/Loch TMB-Substratlösung. Die folgende 30-minütige Reaktionszeit wurde durch die Zugabe von 25 µl/Loch 1 M H₂SO₄ beendet. Im Anschluß wurde die Extinktion bei 450 nm gemessen und anhand der Standards die Konzentration des sIL-2R in den Proben errechnet.

3.4.3 sE-Selektin

3.4.3.1 Allgemeine Bedeutung

Die Selektine (CD62) sind wichtige Adhäsionsmoleküle für das Homing von Leukozyten. Entsprechend ihres Vorkommens werden die L-Selektine (auf Leukozyten) von den auf dem vaskulären Endothel lokalisierten E- und P-Selektinen abgegrenzt. Unabhängig von ihrer

Lokalisation ist der Ligand aller Selektine das Sialyl-Lewis^x, ein sulfatisierter Kohlenhydratrest. Das von den E- und P-Selektinen erkannte Sialyl-Lewis^x ist ein auf den Zelloberflächenglykoproteinen von zirkulierenden Leukozyten exprimiertes Oligosaccharid. Bei erfolgreicher Bindung kommt es zur Anheftung der weißen Blutkörperchen an das Endothel. Erst unter Beteiligung von Adhäsionsmolekülen aus der Familie der Integrine und Immunglobuline ist ein Durchtritt durch die Gefäßwand möglich¹⁴⁷.

3.4.3.2 Messung

Die Bestimmung der sE-Selektin Konzentration in den Patientenplasmen erfolgte mittels ELISA (Diacclone), bei dem 96 Loch Maxisorp-Platten (Nunc) zur Anwendung kamen. Zu Beginn wurden die optimalen Mengen der einzelnen Antikörper durch verschiedene Meßreihen ermittelt.

Die Platte wurde mit 100 µl/Loch einer Lösung von 25 µl Fängerantikörper auf 10 ml PBS über Nacht bei 4 °C beschichtet. Am nächsten Tag folgte eine zweimalige Waschung mit PBS 0,05 % Tween. Anschließend wurde die 96 Loch Platte mit 250 µl/Loch Sättigungspuffer (PBS 5 % BSA m/V) geblockt. Nach 2 Stunden wurde die Platte ausgeleert und ausgeklopft. Es folgte der Auftrag von 100 µl/Loch der Standards und der Proben (1:11 verdünnt in PBS 1 % BSA m/V). Die Platte wurde eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert, danach dreimal mit PBS 0,05 % Tween gewaschen und der biotinylierte anti-CD62E Detektionsantikörper (33,3 µl in 5 ml PBS 1 % BSA m/V) zu 50 µl/Loch aufgetragen. 30 Minuten danach wurde eine dreifache Waschung mit PBS 0,05 % Tween durchgeführt und 100 µl/Loch der 1:6700 verdünnten HRP-Streptavidinlösung aufgetragen. Am Ende der 20-minütigen Inkubationszeit wurde die Platte dreimal gewaschen und nachfolgend 100 µl/Loch TMB-Substratlösung pipettiert. Die 10 bis 15 Minuten dauernde und im Dunkeln durchgeführte Inkubation wurde durch die Zugabe von 100 µl/Loch 1 M H₂SO₄ beendet. Unmittelbar im Anschluß erfolgte die Messung der Extinktion bei 450 nm. Anhand der Standards konnten die sE-Selektin Konzentrationen der Proben errechnet werden.

3.4.4 IL-12

3.4.4.1 Allgemeine Bedeutung

Zytokine sind kleine, lösliche Proteine, die, ähnlich wie Hormone, die Eigenschaften benachbarter, aber auch der gleichen Zellen verändern können. Die von T-Zellen gebildeten Zytokine werden genauer Interleukine genannt und durch eine willkürlich zugeordnete Zahl ge-

nauer spezifiziert. Das untersuchte IL-12 ist neben IFN- α bisher dafür bekannt, bei Anwesenheit eines Antigens die Entwicklung einer Th₁-Antwort zu induzieren.

3.4.4.2 Messung

Bei der Messung der IL-12 Menge in den Plasmaproben wurde ein Set der Firma Endogen verwendet, das die erforderlichen Antikörper, Standards und Nachweisreagenzien enthielt. Zuerst wurden die 96 Loch Maxisorp-Platten (Nunc) mit 100 μ l/Loch der Fängerantikörperlösung (103 μ g Fängerantikörper in 30 ml PBS) bei Raumtemperatur über Nacht beschichtet. Am nächsten Tag wurde die Platte geleert und der Sättigungspuffer zu 200 μ l/Loch (PBS 4 % BSA) aufgetragen. Nach einer Stunde folgte eine dreimalige Waschung (50 mM TRIS 0,2 % Tween). Im Anschluß daran wurden 50 μ l/Loch der Standards und Plasmaproben pipettiert. Eine Stunde später wurden 50 μ l/Loch der Biotin-markierten Detektionsantikörperlösung (43,2 μ l in 15 ml PBS 4 % BSA) hinzugegeben. Die sich anschließende Inkubation dauerte eine Stunde. Danach wurde die Platte dreimal gewaschen und ausgeklopft. Das HRP-konjugierte Streptavidin (1:8000 in PBS 4 % BSA) wurde nun zu 100 μ l/Loch aufgetragen und für 30 Minuten auf der Platte belassen, bevor erneut eine dreifache Waschung folgte. Am Ende wurden in jedes Loch 100 μ l TMB Substratlösung gegeben. Die 30 Minuten dauernde Inkubation wurde im Dunkeln durchgeführt. Durch den Auftrag von 100 μ l/Loch 0,18 M H₂SO₄ wurde die Reaktion gestoppt und die Extinktion bei 450 nm gemessen. Die IL-12 Konzentration der Plasmaproben konnte mittels der Standards bestimmt werden.

3.4.5 sVCAM-1

3.4.5.1 Allgemeine Bedeutung

VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule) ist ein Adhäsionsmolekül, das zur Immunglobulinsuperfamilie gehört. Es ist nicht ständig auf dem Endothel anzutreffen, sondern wird erst durch IL-1, TNF- α oder IL-4 exprimiert^{150; 151}. Der Ligand ist das auf den Lymphozyten-, Monozyten- und Eosinophilenoberflächen lokalisierte VLA-4^{152; 153}. Durch Allergenprovokation wird die Expression von VCAM-1, aber auch ICAM-1 auf Haut- und Atemwegsendothel gesteigert. Es konnte ein Zusammenhang mit der Menge an eosinophilen Granulozyten in den Atemwegen und dem Zytokin IL-4 erkannt werden.

3.4.5.2 Messung

Zur Messung des löslichen VCAM-1 wurde ein Festphasen-ELISA der Firma Diaclone benutzt. Die Platte war bereits industriell mit dem Fängerantikörper beschichtet. So konnte

gleich mit dem Auftrag von 100 µl/Loch der Standards und der 1:50 in PBS 1 % BSA verdünnten Plasmaproben begonnen werden. Gleichzeitig wurden 50 µl/Loch des Biotin-markierten Detektionsantikörpers (1:26,5 in PBS 1 % BSA) hinzugegeben. Nach einer Stunde Inkubation bei Raumtemperatur wurde die Platte dreimal gewaschen und 100 µl/Loch des HRP-Streptavidin (1:6700 in PBS 0,1 % Tween) aufgetragen. Die sich anschließende Reaktionszeit betrug 30 Minuten. Danach wurde die Platte erneut dreimal gewaschen und 100 µl/Loch TMB-Substratlösung pipettiert. Nach 15 Minuten im Dunkeln wurde die Reaktion durch Zugabe von 1 M H₂SO₄ gestoppt. Die bei 450 nm gemessene Extinktion konnte unter Verwendung der Standards in die sVCAM-1 Konzentration der Plasmaproben umgerechnet werden.

3.4.6 Spezifisches IgG₄

3.4.6.1 Allgemeine Bedeutung

Das IgG₄ im Serum, das normalerweise nur 4 % des gesamten IgG-Gehalts ausmacht, kann unter bestimmten Bedingungen stark erhöht sein. So wurde festgestellt, daß bei Patienten nach Immuntherapie der IgG₄-Serumspiegel signifikant höher war als bei untherapierten¹⁵⁴. Auch konnte gezeigt werden, daß die aus dem Serum von Allergikern nach Immuntherapie isolierten antigenspezifischen IgG₄-Antikörper eine Blockade der Histaminfreisetzung aus basophilen Granulozyten von nicht therapierten Heuschnupfenpatienten verursachen¹⁵⁵.

3.4.6.2 Messung

Die Bestimmung der IgG₄-Antikörper erfolgte in Abhängigkeit von der Allergieform. Die benutzten Mikrotiterstreifen der Firma Hycor Biomedical waren entweder zur Messung von Frühblüher-, Gräser/Roggen- oder Milbenplasma beschichtet.

Die Durchführung begann mit dem Auftrag von 100 µl/Loch der Standards und der 1:100 in 0,01 M PBS Tween verdünnten Plasmaproben. Nach einer Stunde Inkubation bei Raumtemperatur wurde die Platte dreimal mit PBS 0,1 % Tween gewaschen. Anschließend wurden 100 µl/Loch Anti-IgG₄-HRP-Konjugat pipettiert, das eine Stunde auf der Platte belassen wurde. Der dreifachen Waschung folgte der Auftrag von 100 µl/Loch TMB-Substratlösung. Die im Dunkeln stattfindende Reaktion dauerte 10 Minuten und wurde durch die Zugabe von 100 µl/Loch 0,5 M H₂SO₄ gestoppt. Unmittelbar im Anschluß wurde die Extinktion bei 450 nm gemessen.

Bei diesem Test wurden bei der Auswertung lediglich die Rohmeßwerte mit den Standards verglichen und auf diese Weise 5 verschiedene Gruppen gebildet. Die so erhaltenen Werte

sind semiquantitativ. Deshalb ist die statistische Auswertung gegenüber den bisher durchgeführten Messungen eingeschränkt.

3.5 ELISPOT von IFN-gamma, IL-2, IL-4, IL-5 und IL-10 bei T-Lymphozyten

Im Gegensatz zum ELISA, bei dem die Sekretionsprodukte der Zellen in dem umgebenden Medium bestimmt werden, wird beim ELISPOT ganz spezifisch die Sekretion einzelner Zellen gemessen. Hierzu werden die Zellen in einer Platte mit Nitrozelluloseboden, der mit dem Antikörper des zu messenden Zytokins beschichtet ist, unter verschiedener Stimulation angezchtet. Eines der von der Zelle sekretierten Zytokine wird durch seinen Antikörper auf der

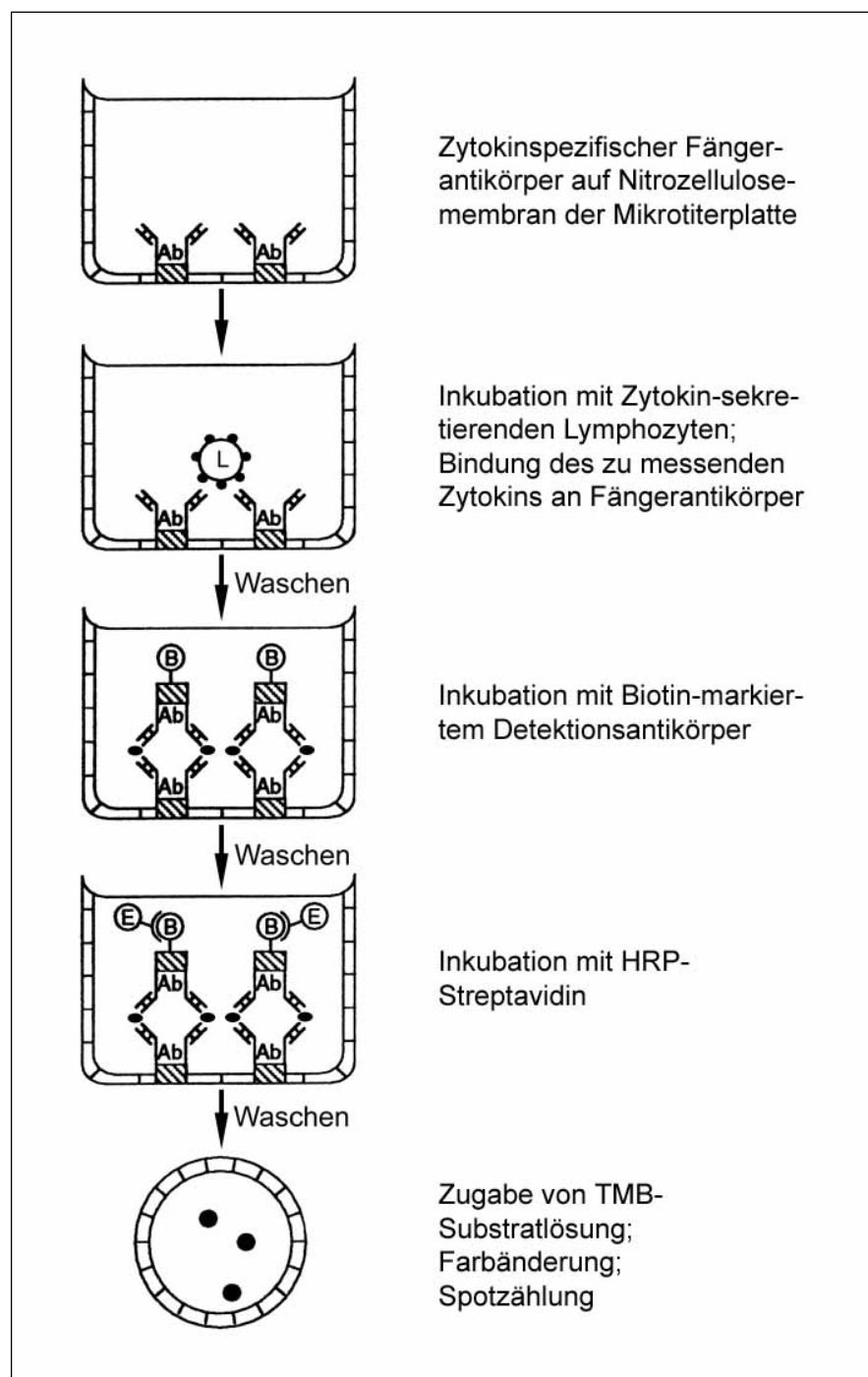


Abb. 4: Prinzip des ELISPOT¹⁴⁸

Plattenoberfläche gebunden. Nachdem die Inkubationszeit, die von der Anzahl der Zellen und dem zu bestimmenden Interleukin abhängt, vorüber ist, werden die Platten gewaschen und ein Enzym-markierter Antikörper gegen das Zytokin aufgetragen. Die Bindung an sein entsprechendes Antigen kann in einer Farbreaktion als ein farbiger Punkt (Spot) dargestellt werden. Einer der Vorteile des ELISPOT ist die 20- bis 200-fach höhere Sensitivität im Vergleich zum ELISA¹⁵⁶. Durch die räumliche Konzentration des Sekretionsprodukts um die Zelle ist es möglich, Zytokine zu messen, die nicht in den Zellüberständen nachgewiesen werden können¹⁵⁷. Außerdem gibt die Technik Aufschluß über die Anzahl der sekretierenden Zellpopulationen, so daß in Kombination mit einem ELISA die mittlere Sekretionsleistung der Zellen abgeschätzt werden könnte.

3.5.1 Allgemeine Bedeutung der untersuchten Zytokine

Bei den durchgeführten ELISPOTs wurde die Interleukinproduktion von Lymphozyten gemessen. IL-2 ist ein Marker für eine statthabende Aktivierung von T-Zellen. IL-4, IL-5 und IL-10 sind Interleukine, die bevorzugt von Th₂-Zellen gebildet werden und an der Pathogenese allergischer Erkrankungen beteiligt sind. Allerdings wird in der heutigen Zeit die Zuordnung des IL-10 zu den klassischen Th₂-Interleukinen mit Zurückhaltung geübt. Vielmehr ist von einem allgemeinen entzündungsdämpfenden Effekt auszugehen. Das weiterhin noch gemessene IFN- γ stellt eines der typischen Th₁-Interleukine dar.

3.5.2 Messung

Zuerst wurden 100 μ l/Loch der verschiedenen Mitogen- oder Antigenlösungen auf die bereits beschichteten Platten der Firma AID aufgetragen. Die Stimulation wurde bei jeder Messung jeweils mit 2 % PHA oder dem entsprechenden Antigen durchgeführt. Zur Kontrolle wurde vollständig auf eine Stimulation verzichtet oder mit einem irrelevanten Allergen stimuliert.

Nach dem Auftrag der Stimulanzlösungen wurden 100 μ l/Loch der gereinigten und mit RPMI 10 % FKS auf 1,5 Millionen Zellen je Milliliter verdünnten Lymphozyten hinzugegeben. Dieser Zellkulturansatz wurde für 36 Stunden erschütterungsfrei im CO₂ Brutschrank bei 37 °C inkubiert. Danach wurde die Platte sechsmal mit PBS 0,2 % Tween gewaschen. Anschließend wurden 100 μ l/Loch des Biotin-konjugierten Sekundärantikörpers (40 μ l auf 10 ml PBS 1 % BSA) aufgetragen. Die Platte wurde jetzt 2,5 Stunden bei Raumtemperatur in einer feuchten Kammer inkubiert und nachfolgend viermal mit PBS 0,2 % Tween gewaschen. Im nächsten Schritt wurden 100 μ l/Loch der 1:2000 in PBS 1 % BSA verdünnten Streptavidin-HRP Lösung hinzugegeben. Nach einer Inkubationszeit von 2 Stunden bei Raumtemperatur wurde die Platte dreimal mit PBS 0,2 % Tween und viermal nur mit PBS gewaschen.

Während der Inkubation erfolgte die Zubereitung der Substratlösung durch die Zugabe von 800 µl AEC zu 24 ml Azetatpuffer. Es folgte die Filterung mit einem Sterilfilter mit 0,45 µm Porenweite. Dabei wurde die braune Lösung farblos. Unmittelbar vor dem Auftrag von 200 µl/Loch wurden der Substratlösung 12 µl H₂O₂ zugesetzt. Nach 45 Minuten wurde die Farbreaktion durch die Zugabe von Wasser gestoppt. Die vollständig getrocknete Platte wurde mit Hilfe eines ELISPOT-Readers im Labor der Firma AID gemessen. Aus der Anzahl der braunen Spots konnte auf die Menge der sekretierenden Lymphozytenklone geschlossen werden.

3.6 Statistik

Bei der durchgeführten Untersuchung zur sublingualen Immuntherapie handelt es sich um eine einfach blinde, nicht plazebokontrollierte Anwendungsbeobachtung. Diese Form der klinischen Prüfung ist gewählt worden, weil es aus ethischen Gründen vermieden werden sollte, den an einer Allergie erkrankten Kindern, eine kausal wirksame Therapie vorzuenthalten.

Die gemessenen Ergebnisse wurden als gepaarte Stichprobe ausgewertet. Da leider nicht von jedem Patienten zu allen Untersuchungszeitpunkten eine Blutprobe entnommen wurde, verminderte sich die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Plasmaproben. Zur Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie beim einzelnen Patienten ist die so erhaltene Aussage allerdings besser geeignet.

Da nicht alle Meßwerte das Kriterium der Normalverteilung im Kolmogorov-Smirnov-Test erfüllten, wurden nur nichtparametrische Testverfahren benutzt. So wurde bei den gepaarten Stichproben der Wilcoxon-Test und bei den ungepaarten der U-Test nach Mann und Whitney angewendet.

Bei Protokollverletzungen wurden die Patienten entsprechend der Behandlungsabsicht (Intention-to-Treat-Analyse) einer Gruppe zugeordnet.

Zur Durchführung der statistischen Testverfahren wurde das Programm SPSS for Windows Version 10.07 verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Der Einfluß des Alters auf die Plasmaspiegel der Zelladhäsionsmoleküle

Da sich mit zunehmendem Alter die Leistungsfähigkeit des Immunsystems ändert, ist es wichtig zu überprüfen, inwieweit hierdurch eventuell Therapieeffekte vorgetäuscht werden können. Hierzu wurde die Gruppe der 42 Kontrollpersonen dem Alter nach aufsteigend sortiert und in zwei gleich große Untergruppen zu je 21 Personen aufgeteilt. Das durchschnittliche Alter in der jüngeren Gruppe lag bei 9,5 Jahren (5 bis 11 Jahre), das in der älteren bei 17,5 Jahren (12 bis 30 Jahre). Beide Untergruppen wurden mittels eines U-Tests nach Mann-Whitney miteinander verglichen, um zu sehen, ob allein durch das verschiedene Alter ein signifikanter Unterschied bei einzelnen Zelladhäsionsmolekülen auftritt.

In der Abb. 5 ist das Ergebnis des Vergleichs der beiden Untergruppen dargestellt, wonach bei keinem Zelladhäsionsmolekül ein signifikanter Unterschied aufgrund des unterschiedlichen Alters ermittelt werden konnte.

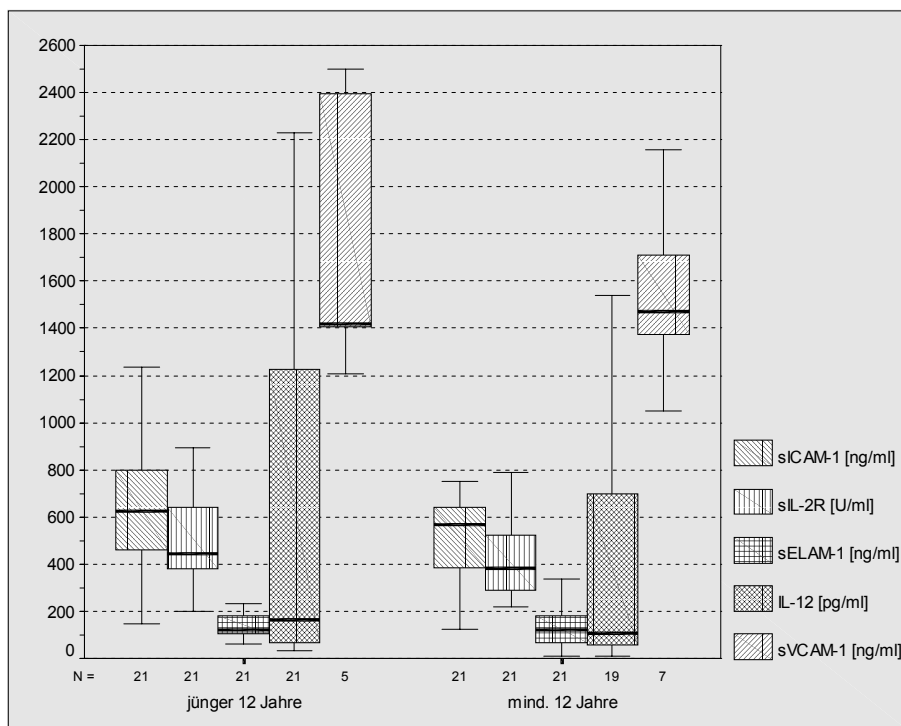


Abb. 5: Einfluß des Alters auf die Zelladhäsionsmoleküle im Plasma

4.2 Vergleich der Zelladhäsionsmoleküle im Plasma von Gesunden und Allergikern

Um die Wirkung der sublingualen Immuntherapie zu untersuchen, wurden die Plasmaspiegel verschiedener Zelladhäsionsmoleküle zu verschiedenen Zeitpunkten der Therapie gemessen.

Zu Beginn der Untersuchungen wurde geprüft, ob sich die Meßergebnisse der gesunden Kontrollgruppe von denen der Allergiker vor Therapiebeginn signifikant unterscheiden.

Mittels des Mann-Whitney U-Tests wurde die Allergikergruppe einmal als ganzes und einmal in die verschiedenen Untergruppen Frühblüher, Gräser/Roggen und Milbe aufgeteilt mit den gesunden Kontrollpersonen verglichen. Die erhaltenen Resultate werden im folgenden für jedes Zelladhäsionsmolekül einzeln dargestellt.

4.2.1 Vergleich von sICAM-1

Bei der Betrachtung der Kontrollgruppe und der Allergikergruppe im ganzen war ein signifikant höherer sICAM-1 Spiegel bei den Allergikern auffallend. Um nachzuschauen, ob zwischen den einzelnen Allergiearten die Erhöhung unterschiedlich war, wurde die Allergikergruppe entsprechend des jeweiligen Allergens in die verschiedenen Untergruppen aufgeteilt. Hierbei war nur bei den Gräser/Roggen- und Milbenallergikern ein signifikant höherer Wert nachweisbar.

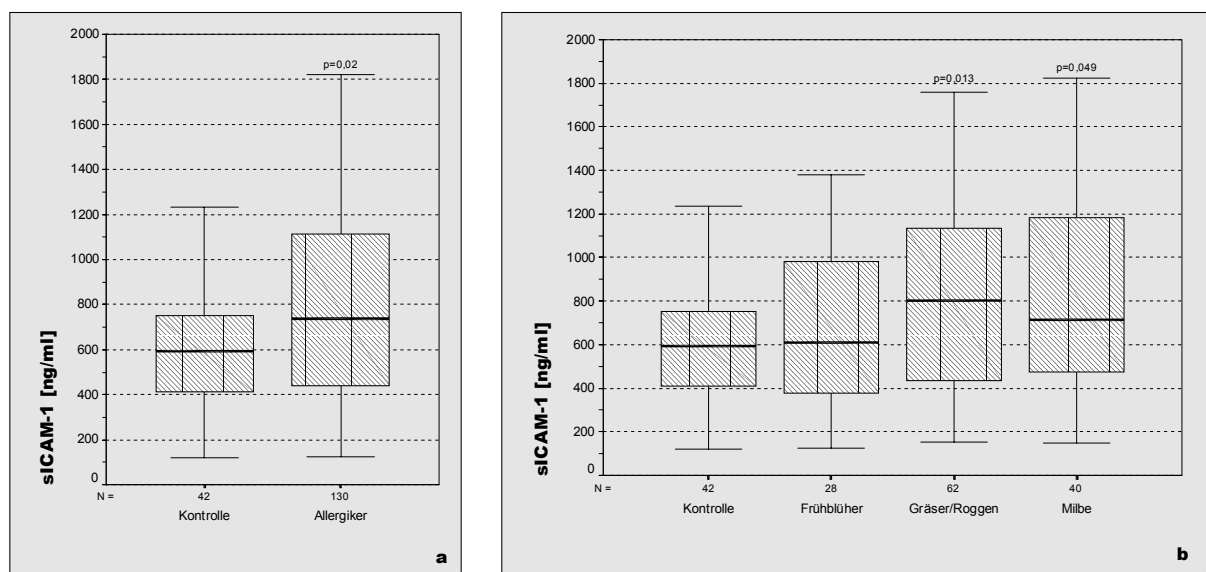


Abb. 6a, b: Vergleich des sICAM-1 von Allergikern und Gesunden, a) alle Allergiker, b) Untergruppen

4.2.2 Vergleich von sIL-2 Rezeptor

Die Konzentration des gemessenen sIL-2R (Abb. 7) war sowohl insgesamt als auch bei allen Allergiearten gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Es konnte jedoch bei keiner der Gruppen eine Signifikanz festgestellt werden. Daher ist das Ergebnis als Tendenz zu werten.

4.2.3 Vergleich von sELAM-1

Bei der Durchführung des U-Tests nach Mann-Whitney zeigten die Allergiker im Vergleich zu den gesunden Kontrollen einen signifikant höheren sELAM-1 Plasmaspiegel. Während der

Auswertung der einzelnen Allergieuntergruppen war bei den Frühblüher- und Milbenallergikern, nicht jedoch bei den Gräser/Roggenallergikern eine signifikante Erhöhung zu erkennen (Abb. 8).

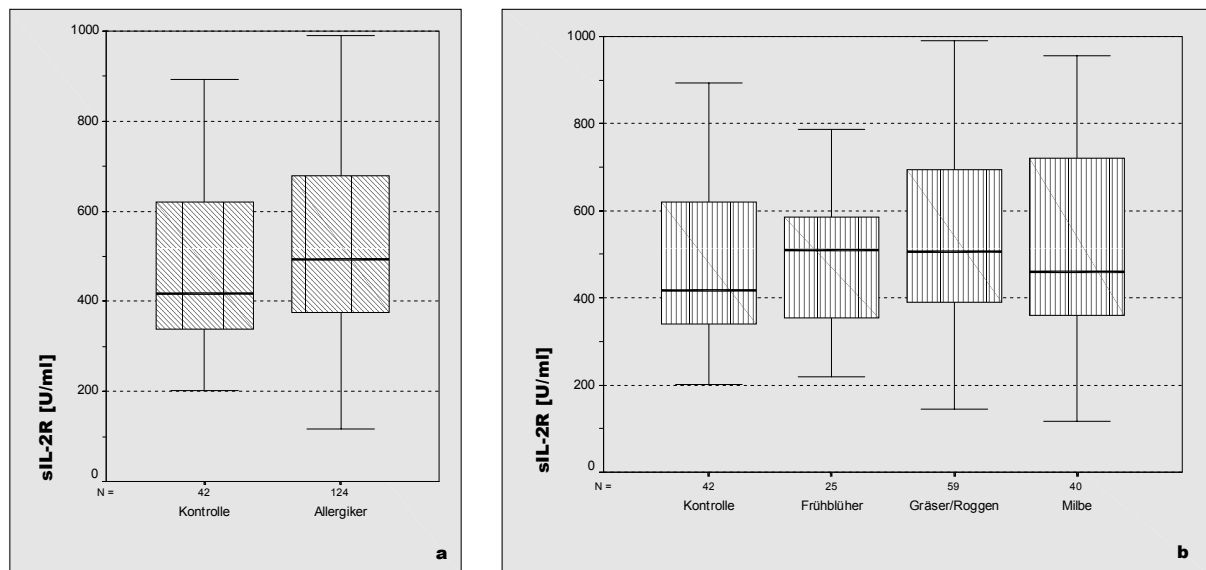


Abb. 7a, b: Vergleich des sIL-2R von Allergikern und Gesunden, a) alle Allergiker, b) Untergruppen

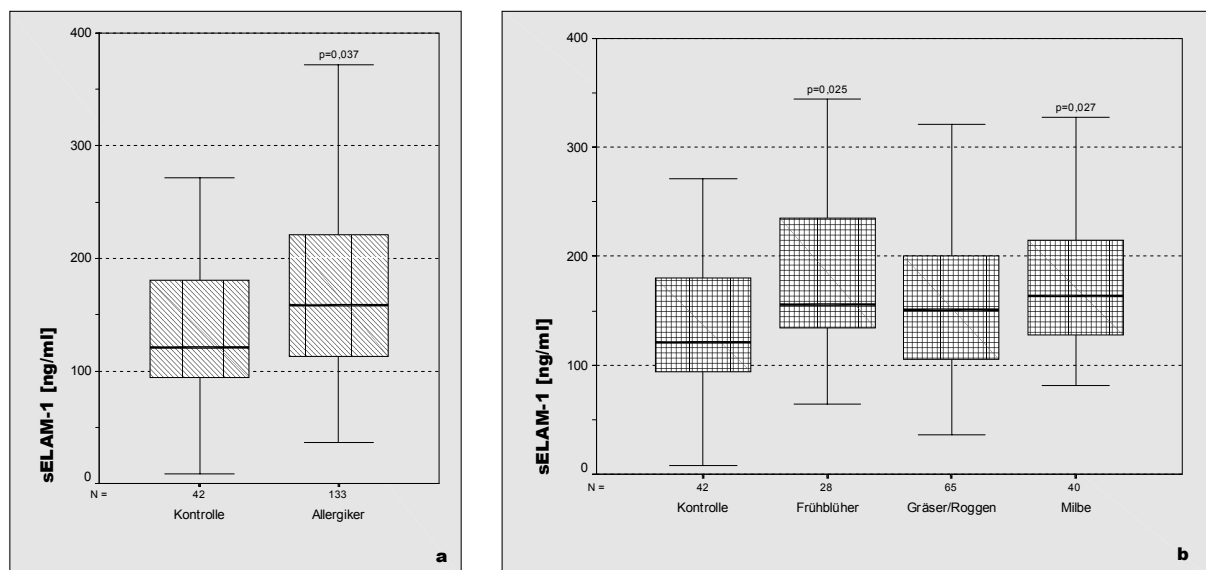


Abb. 8a, b: Vergleich des sELAM-1 von Allergikern und Gesunden, a) alle Allergiker, b) Untergruppen

4.2.4 Vergleich von IL-12

Es konnte zwischen den IL-12 Plasmaspiegeln bei Allergikern und Gesunden kein signifikanter Unterschied gesehen werden. Bei den einzelnen Allergiearten zeigten sich unterschiedliche Verläufe. Der Median des Plasmaspiegels war bei den Frühblüher- und Gräserallergikern niedriger und bei den Milbenallergikern höher als bei den Kontrollpersonen. Bedingt durch das unterschiedliche Verhalten der einzelnen Allergiearten, war davon auszuge-

hen, daß das IL-12 bei den untersuchten Plasmen kein optimaler Parameter war, um die Wirkung der SLIT zu beurteilen. Daher wurden insgesamt nur 205 Proben untersucht.

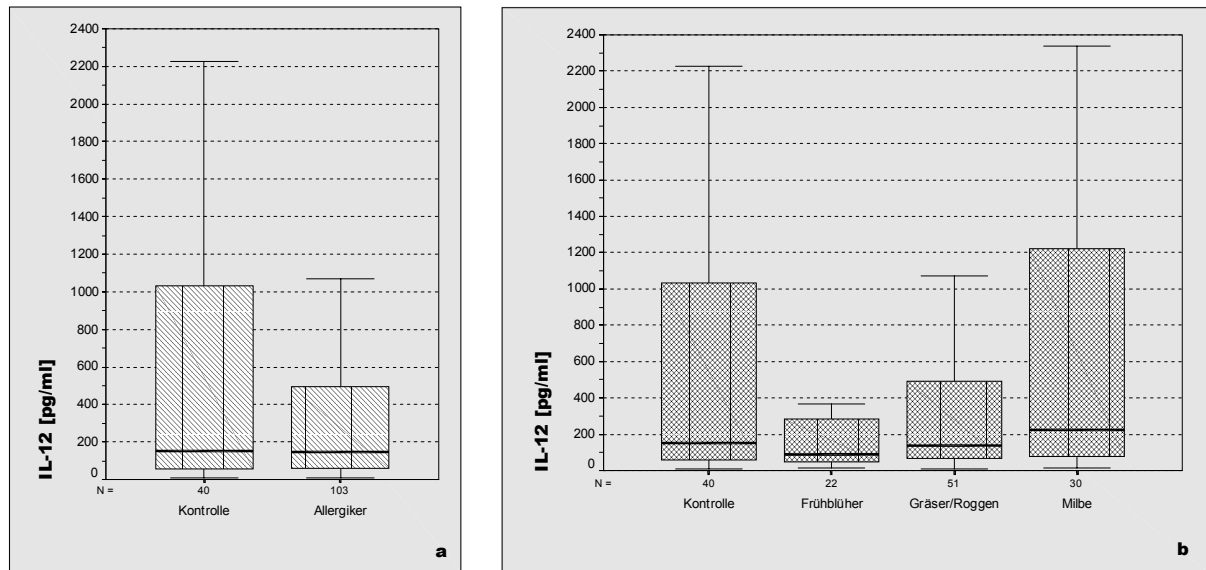


Abb. 9a, b: Vergleich des IL-12 von Allergikern und Gesunden, a) alle Allergiker, b) Untergruppen

4.2.5 Vergleich von sVCAM-1

Beim Vergleich des sVCAM-1 Plasmaspiegels der gesunden Kontrollpersonen und Patienten lag kein signifikanter Unterschied vor. Die Frühblüher- und Milbenallergiker zeigten erhöhte und die Gräser/Roggenallergiker vergleichbare Werte. Aufgrund dieses heterogenen Verhaltens bei den einzelnen Allergiearten wurde darauf verzichtet, das sVCAM-1 zur Kontrolle der SLIT einzusetzen. Deshalb liegen insgesamt nur 80 gemessene Werte vor.

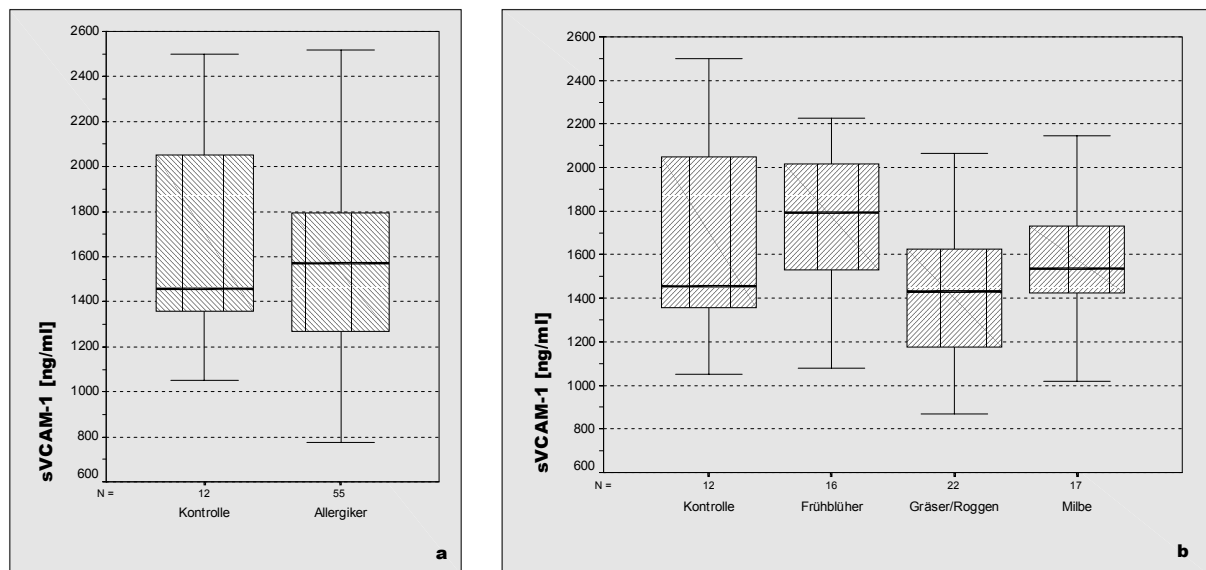


Abb. 10a, b: Vergleich des sVCAM-1 von Allergikern und Gesunden, a) alle Allergiker, b) Untergruppen

4.3 Das Verhalten der Zelladhäsionsmoleküle im Plasma während SLIT und SCIT

Wie bereits im Vergleich zwischen Gesunden und Allergikern gezeigt werden konnte, waren die Plasmaspiegel von sICAM-1, sIL-2R und sELAM bei den Allergikern erhöht.

Um das Verhalten der im Plasma erhöhten Zelladhäsionsmoleküle während der Immuntherapie zu untersuchen, wurden von einem Patienten Proben zu drei verschiedenen Zeitpunkten gemessen. Dabei galt der Wert vor Therapiebeginn als Ausgangswert. Dieser diente als Bezugswert bei der Auswertung der Meßwerte nach einem Jahr und mindestens zwei Jahren Therapie mittels des Wilcoxon-Tests. Die dabei erhaltenen Irrtumswahrscheinlichkeiten stehen in dem entsprechenden Diagramm über der Box.

Zu jedem Zelladhäsionsmolekül wurden drei Diagramme erzeugt. In dem ersten wurden die SLIT und SCIT vergleichend in einer Grafik dargestellt. Dazu wurden die Allergiker als eine gemeinsame Gruppe zu den drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten aufgetragen. Hierbei war es interessant zu überprüfen, ob ein vergleichbares Ausgangsniveau bei den beiden Therapieformen vorlag und wie der Verlauf unter Therapie aussah. In den beiden anderen Grafiken wurden die Verläufe der Zelladhäsionsmoleküle im Plasma entweder während SLIT oder SCIT, nach den verschiedenen Allergieformen getrennt, dargestellt.

4.3.1 sICAM-1 Verlauf unter Immuntherapie

Bei der Betrachtung der beiden Therapieformen (Abb. 11) fällt auf, daß der sICAM-1 Plas-

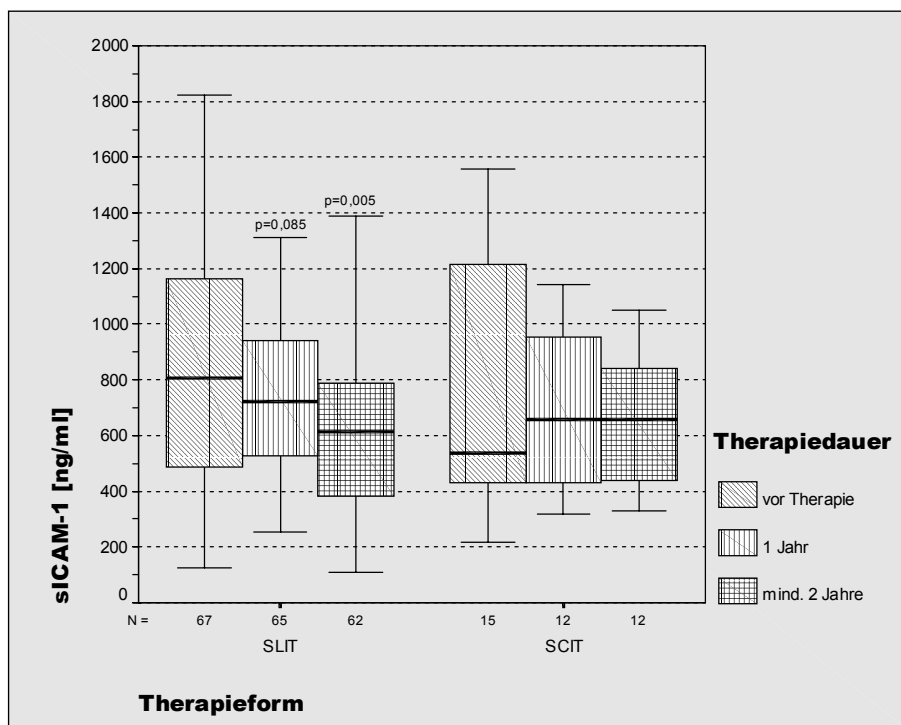


Abb. 11: Vergleich von sICAM-1 unter SLIT und SCIT

maspiegel vor Therapie bei der Gruppe der subkutan therapierten Patienten niedriger war und sich auch unter Therapie nicht wesentlich änderte. Die sublingual behandelten Allergiker zeigten während der Therapie eine stetige Verminderung der sICAM-1 Konzentration im Plasma, die nach zweijähriger SLIT signifikant war. Zum Zeitpunkt der fortgeschrittenen Behandlung waren die Plasmaspiegel bei beiden Behandlungsformen vergleichbar.

Im folgenden werden die mit der SLIT behandelten und nach ihren Allergiearten aufgeteilten Allergiker betrachtet. Bei den Gräser/Roggen- und Milbenallergikern zeigte sich, vergleichbar mit der gesamten Gruppe, ein kontinuierlicher Abfall des sICAM-1 unter Therapie, der auch im Wilcoxon-Test signifikant war. Die Frühblüherallergiker, die in ihrem Ausgangswert unter den anderen Gruppen lagen, verzeichneten eine Zunahme des sICAM-1 unter SLIT.

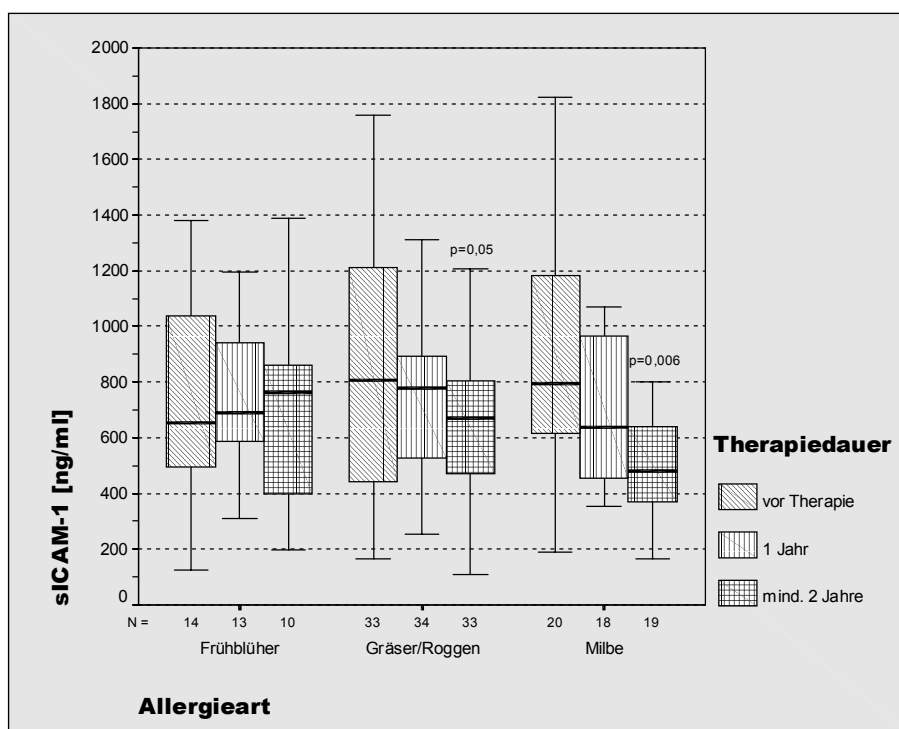


Abb. 12: Verlauf von sICAM-1 unter SLIT

Bei den subkutan desensibilisierten Patienten fielen zum Therapiebeginn zufallsbedingt sehr heterogene Ausgangswerte auf. So hatten die Gräser/Roggenallergiker einen signifikant höheren Ausgangswert ($p=0,048$) im Vergleich zu den gleichbehandelten Frühblüherallergikern. Der Therapieverlauf der SCIT (Abb. 13) zeigte, bedingt durch die niedrigeren Ausgangswerte, eine nicht so ausgeprägte Reduktion des sICAM-1 bei den Gräser/Roggen- und Milbenallergikern. Bei den Patienten, die auf Frühblüher allergisch reagierten, war wie bei der SLIT eine Zunahme des sICAM-1 festzustellen.

Wie auch schon in der Übersichtsdarstellung (Abb. 11) erkennbar, waren die Plasmaspiegel des sICAM-1 nach einer zweijährigen Therapiedauer für beide Desensibilisierungsverfahren auf annähernd dem gleichen Niveau.

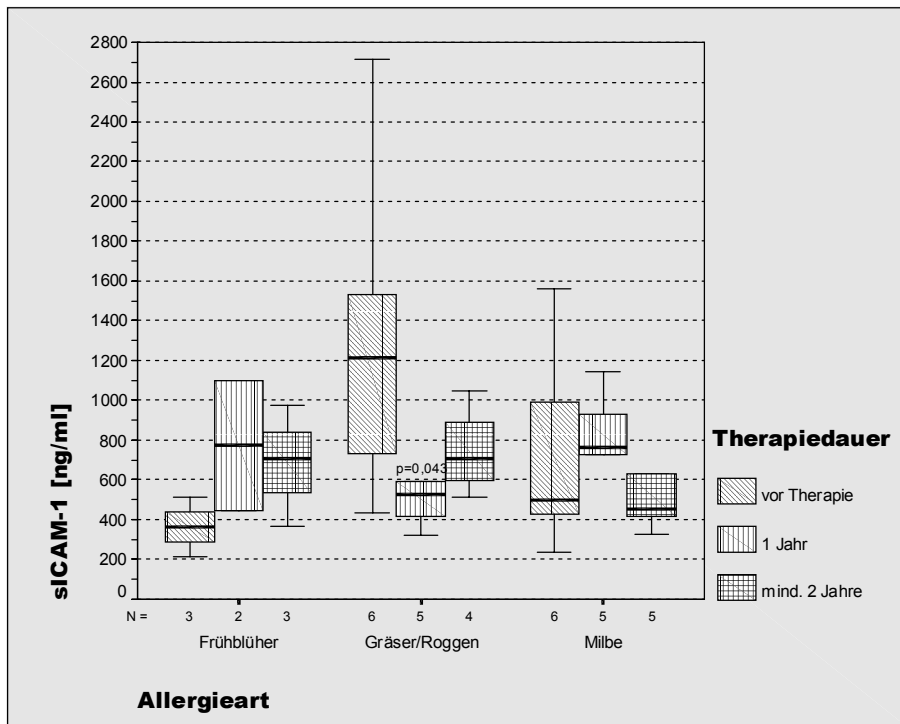


Abb. 13: Verlauf von sICAM-1 unter SCIT

4.3.2 sIL-2 Rezeptor Verlauf unter Immuntherapie

Die Auswertung des sIL-2 Rezeptors ergab beim Vergleich der beiden Therapieformen nahezu identische Verläufe.

Aus der Abb. 14, in der alle Allergiker als eine Gruppe dargestellt worden sind, ist erkennbar, daß während der Desensibilisierungsphase die Konzentration des sIL-2R im Plasma kon-

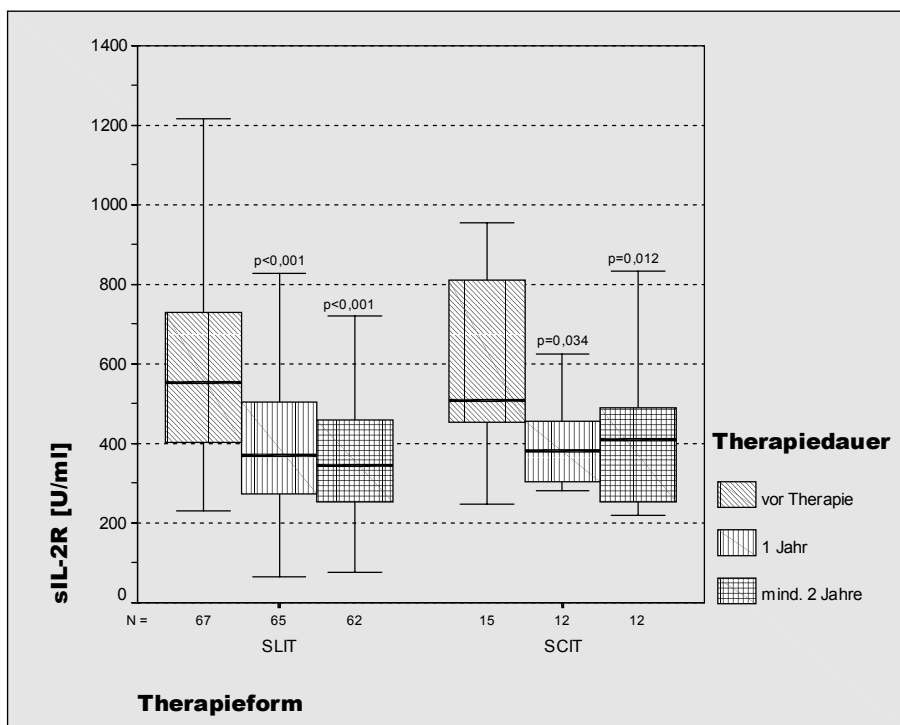


Abb. 14: Vergleich von sIL-2R unter SLIT und SCIT

tinuierlich abnahm. Dieser Unterschied war bei beiden Therapieformen hochsignifikant.

Die Darstellung der sublingual therapierten Allergiker in der Abb. 15 zeigt, daß der Ausgangswert bei den Gräser/Roggenallergikern gegenüber den Frühblüherallergikern deutlich ($p=0,005$) höher war. Unter SLIT nahm bei allen Allergieformen die Menge des im Plasma meßbaren sIL-2R ab. Diese Verminderung war bei den Gräser/Roggen- und Milbenallergi-

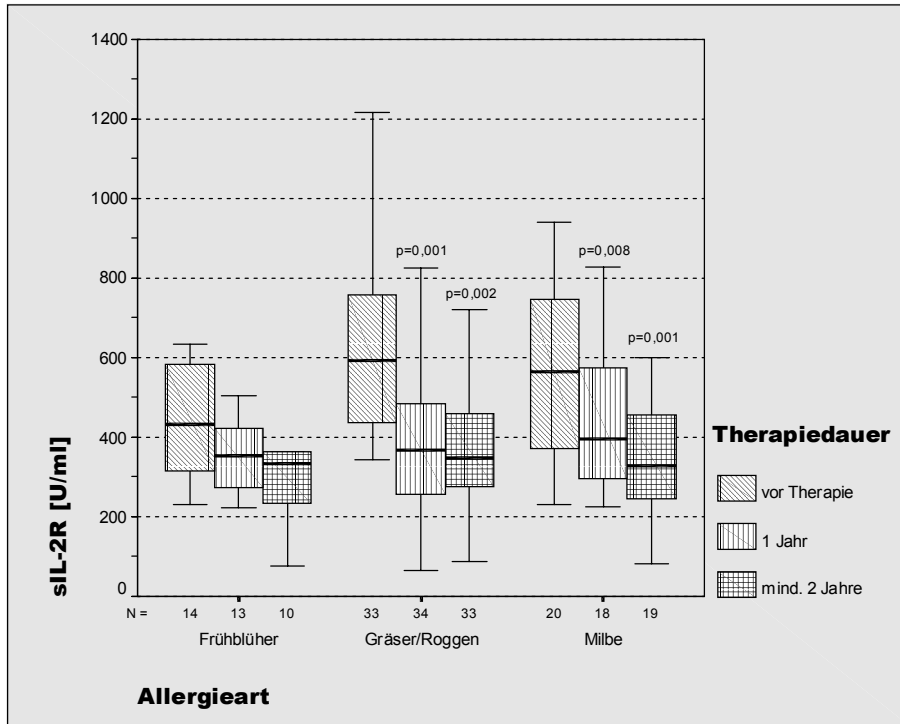


Abb. 15: Verlauf von sIL-2R unter SLIT

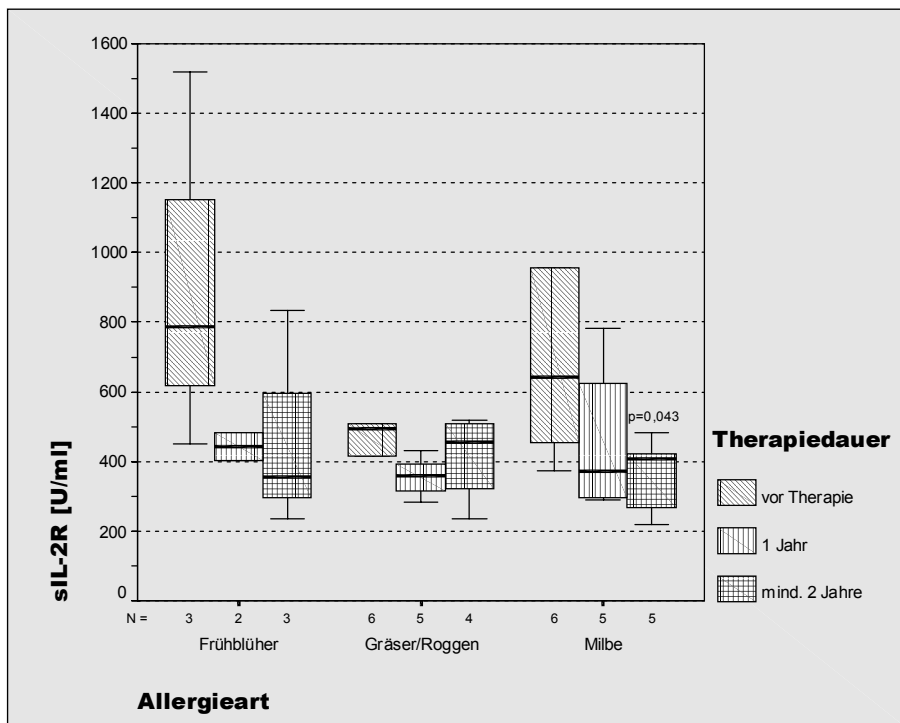


Abb. 16: Verlauf von sIL-2R unter SCIT

kern bereits nach einem Jahr Therapie hochsignifikant und änderte sich nur geringfügig nach einem weiteren Jahr SLIT.

Bei den Patienten, die subkutan desensibilisiert worden sind, hatten die Frühblüherallergiker zu Therapiebeginn die höchsten Werte (Abb. 16). Die Verläufe des sIL-2R waren mit denen der sublingual behandelten Patienten vergleichbar. Eine signifikante Abnahme war aufgrund der geringeren Patientenzahl jedoch nur nach einer Therapiezeit von zwei Jahren bei den Milbenallergikern feststellbar.

4.3.3 sELAM-1 Verlauf unter Immuntherapie

Auf dem Übersichtsbild (Abb. 17) ist zu erkennen, daß die subkutan behandelten Patienten einen signifikant höheren Ausgangswert hatten als die sublingual therapierten. Im Laufe der Therapie nahm bei beiden Therapieformen das sELAM-1 im Plasma signifikant ab.

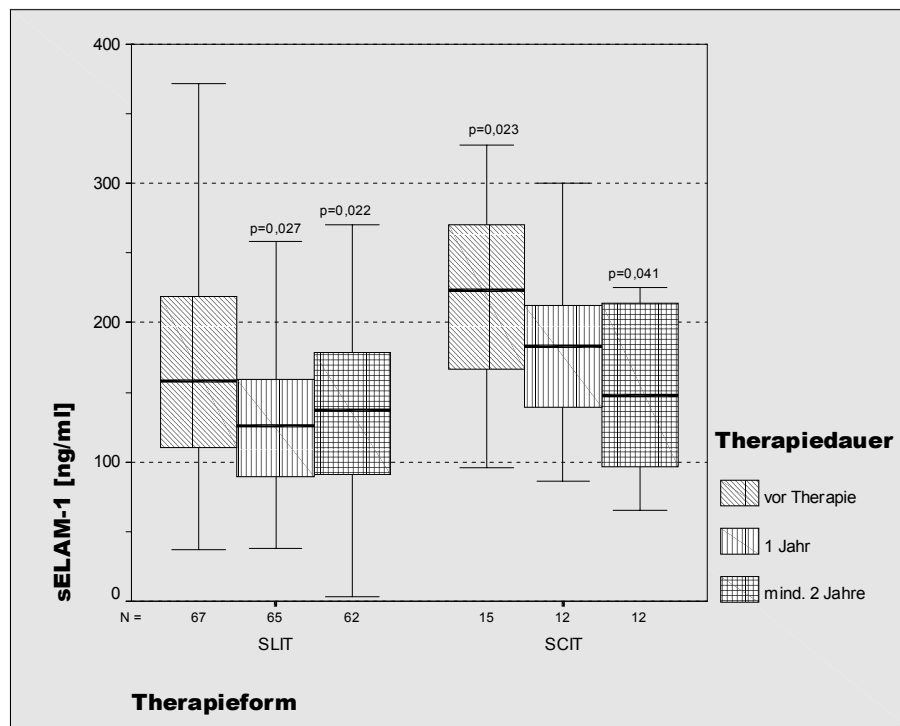


Abb. 17: Vergleich von sELAM-1 unter SLIT und SCIT

Bei der Betrachtung der in die verschiedenen Allergieformen aufgeteilten sublingualen Gruppe fiel auf, daß sich vor allem bei den Milbenallergikern das sELAM-1 unter Therapie gleichmäßig verminderte. Die Frühblüherallergiker zeigten initial eine signifikante Reduktion des im Plasma gelösten sELAM. Während der Weiterführung der Behandlung kam es jedoch wieder zu einem leichten Anstieg. Am Ende lagen alle unter ihrem Ausgangswert (Abb. 18).

Die subkutan therapierte Gruppe zeigte einen ähnlichen Verlauf. Hier war vor allem bei den Frühblüherallergikern, die gleichzeitig auch den höchsten Ausgangswert hatten, die größte Veränderung festzustellen (Abb. 19).

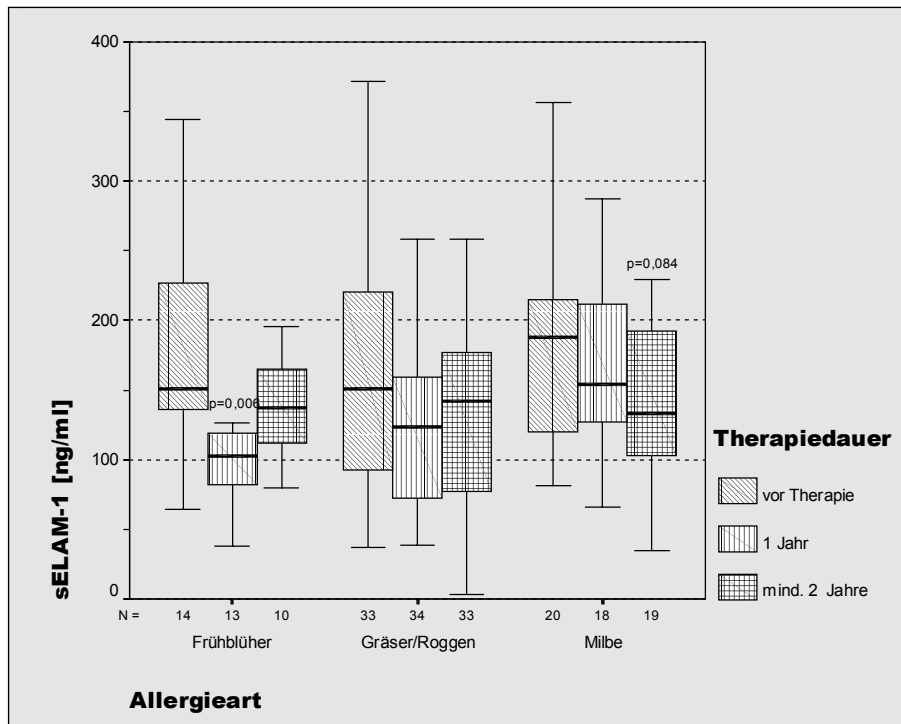


Abb. 18: Verlauf von sELAM-1 unter SLIT

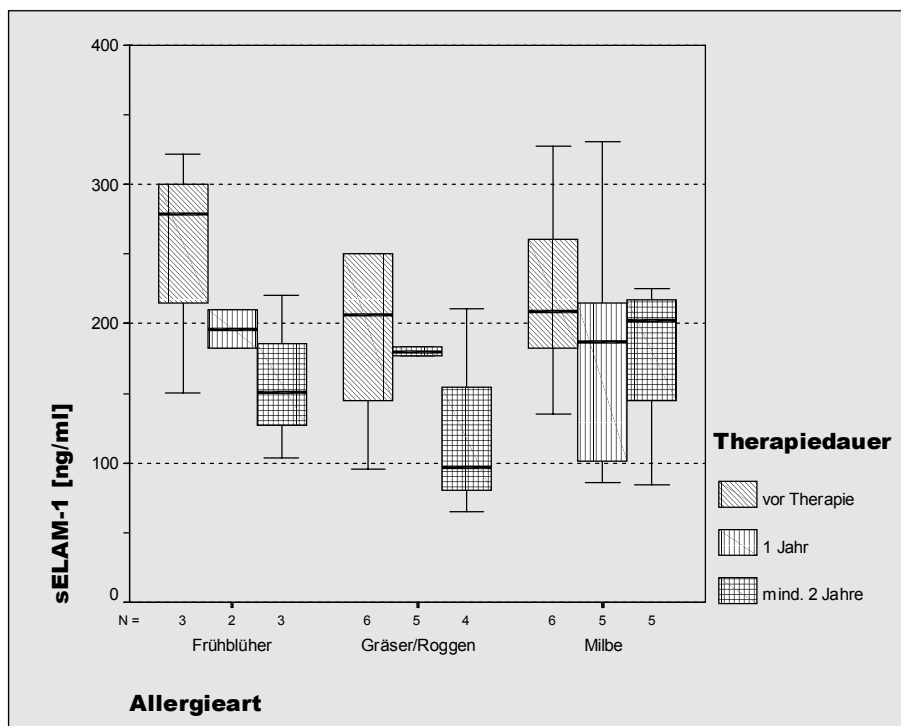


Abb. 19: Verlauf von sELAM-1 unter SCIT

4.3.4 IL-12 Verlauf unter Immuntherapie

Wie im vorangehenden Abschnitt schon erwähnt, wurde insgesamt nur bei 205 Proben IL-12 gemessen. Deshalb ist lediglich eine Aussage für eine Therapiedauer von einem Jahr möglich.

Beim Vergleich der beiden Therapiearten zeigte sich bei der SCIT ein Anstieg des IL-12 Plasmaspiegels, der bei der SLIT in dieser Form nicht zu finden war.

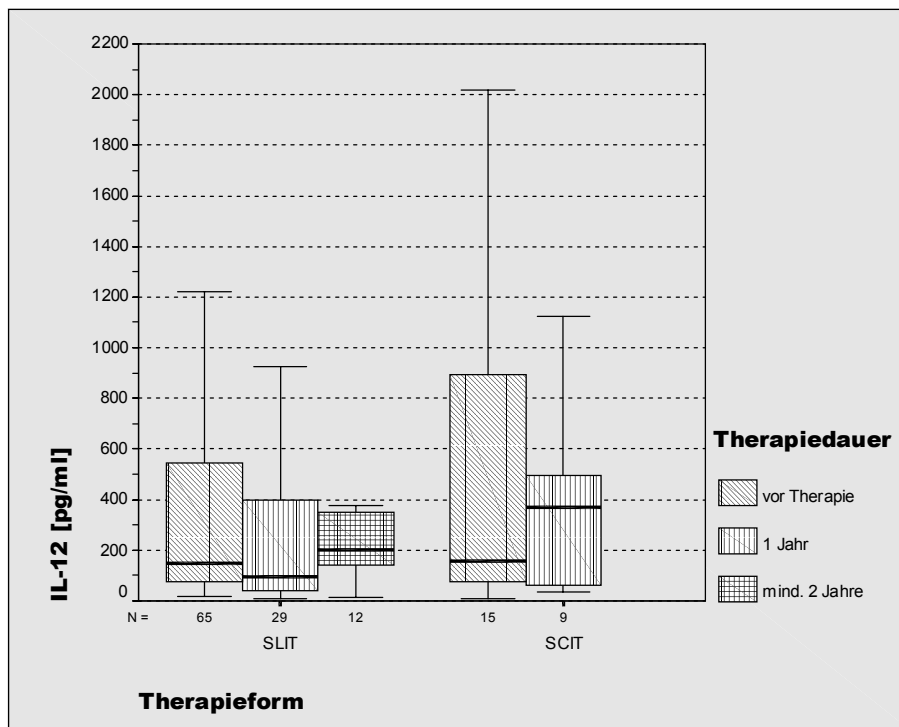


Abb. 20: Vergleich von IL-12 im Plasma unter SLIT und SCIT

Bei den sublingual therapierten Allergikern war bei allen Allergiearten initial ein Abfall der IL-12 Menge im Plasma erkennbar, die nach einer Therapiedauer von zwei Jahren über dem Ausgangswert lag.

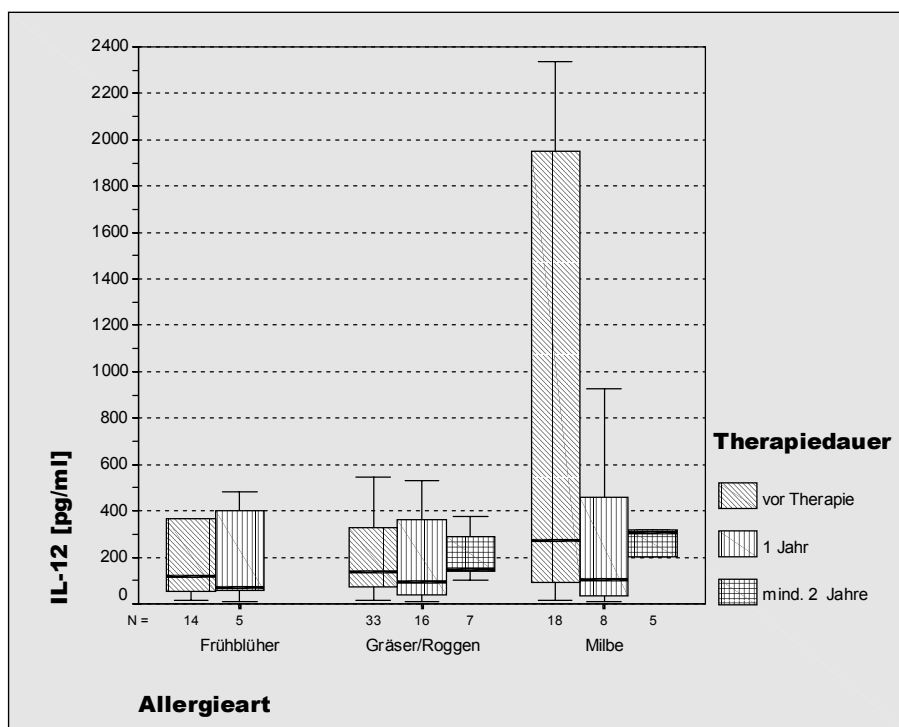


Abb. 21: Verlauf von IL-12 im Plasma unter SLIT

In Abb. 22 werden die Ergebnisse der subkutan behandelten Patienten dargestellt. Hierbei zeigte sich bei allen Allergiearten ein Anstieg des IL-12 Plasmaspiegels.

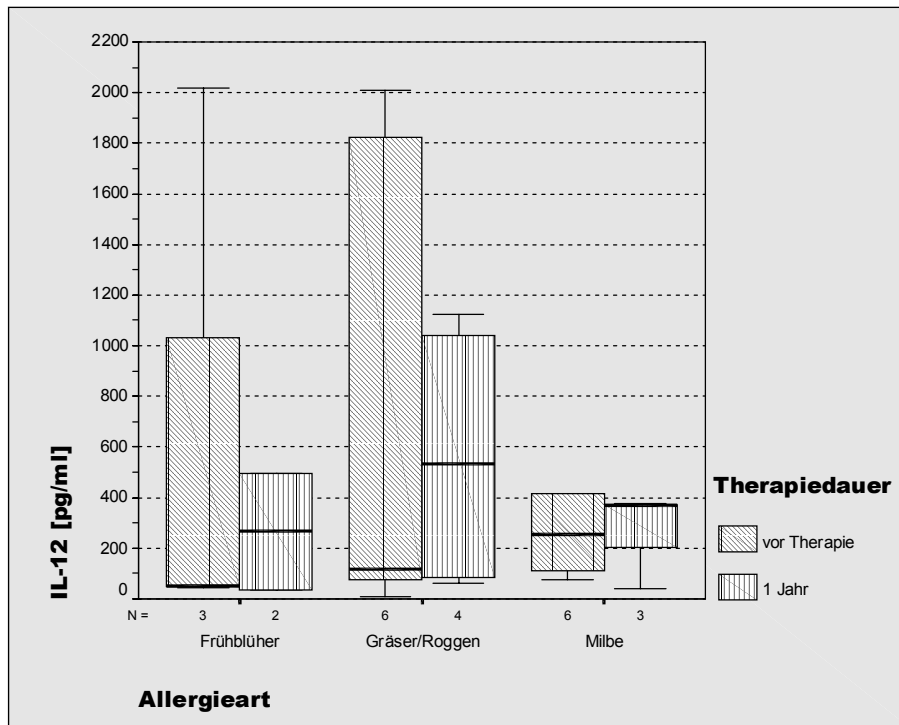


Abb. 22: Verlauf von IL-12 im Plasma unter SCIT

4.4 Immunglobulin G₄ während SLIT und SCIT

Wie bereits im Kapitel Material und Methoden aufgezeigt, lieferte die Messung des IgG₄ nur semiquantitative Werte, die 5 verschiedenen Kategorien zugeordnet worden sind.

Eine Messung der Kontrollen war nicht möglich, da die IgG₄-Bestimmung hochspezifisch für die einzelnen Allergentypen ist. Alle Negativkontrollen (sowohl Gesunde als auch artfremde Allergiker) waren negativ.

In Abb. 23 sind die prozentualen Änderungen des IgG₄ unter SLIT und SCIT vergleichend dargestellt. Die einzelnen Balken zeigen immer die Veränderung während der Immuntherapie bezogen auf den Ausgangswert vor Therapiebeginn.

Zugunsten der genaueren Darstellung der anderen Rubriken wurden die Fälle ausgeblendet, die keine Veränderung während der Therapie zeigten. Das waren bei der SLIT 59 von 74 und bei der SCIT 4 von 15 Fällen.

Da es sich bei den ermittelten Werten um ordinalskalierte handelte, konnte ein nicht-parametrisches Testverfahren angewandt werden. Hierbei ergaben sich jedoch bei keiner der beiden Therapieformen signifikante Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten. Eine entscheidende Rolle spielte hierbei sicherlich die Eingrenzung der schon beschriebenen 5 Kategorien, in die entsprechend der festgestellten IgG₄-Konzentration die Meßwerte ein-

geordnet worden sind. In Anlehnung an diese kategoriale Zuordnung wurden die Veränderungen unter Therapie in Abb. 23 bezogen auf den Ausgangswert dargestellt.

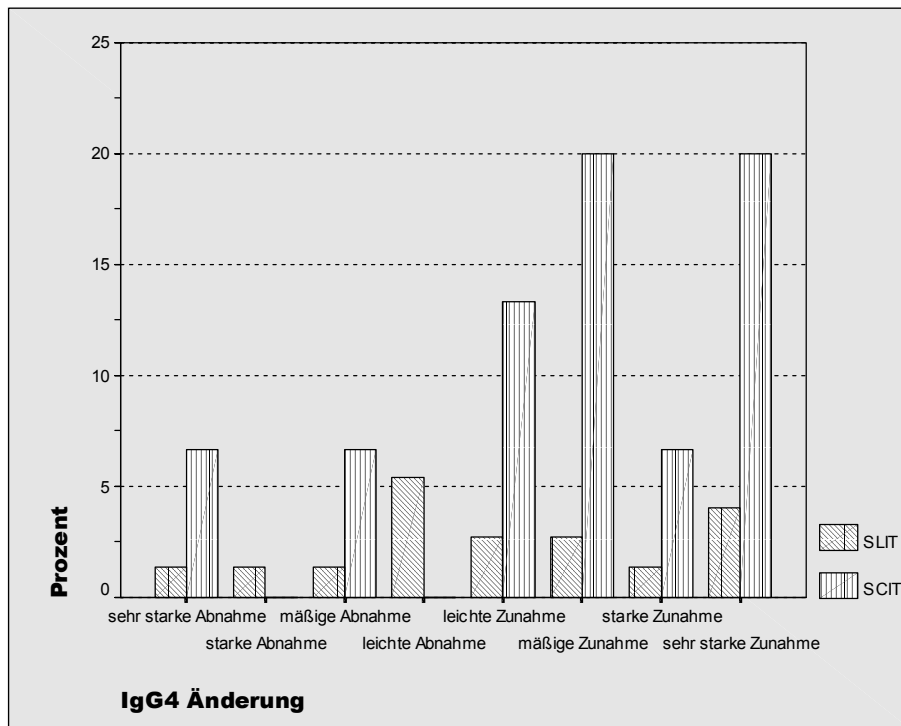


Abb. 23: Prozentuale IgG₄-Änderung im Plasma unter SLIT und SCIT

Bei der genaueren Betrachtung des Diagramms läßt sich erkennen, daß es bei den subkutan therapierten Allergikern überwiegend zu einer Zunahme des IgG₄ kam. Im Vergleich dazu zeigten die sublingual behandelten Patienten ein insgesamt ausgeglichenes Bild zwischen Ab- und Zunahme des IgG₄ im Laufe der Therapie.

4.5 ELISPOT von IFN-gamma, IL-2, IL-4, IL-5 und IL-10 bei T-Lymphozyten

Die Durchführung des ELISPOT erfolgte an den T-Lymphozyten von insgesamt 15 verschiedenen Personen, um die Anwendbarkeit für die Verlaufskontrolle von Desensibilisierungsbehandlungen zu untersuchen. Es handelte sich hierbei um 3 gesunde Kontrollpersonen, 5 Allergiker vor Desensibilisierung (4 Gräser/Roggen- und ein Milbenallergiker) und 7 mit einer spezifischen Immuntherapie behandelte Patienten. 5 Allergiker wurden sublingual (ein Frühblüher-, ein Gräser/Roggen- und 3 Milbenallergiker) und 2 subkutan (ein Frühblüher- und ein Gräser/Roggenallergiker) desensibilisiert. Aufgrund der wenigen Patienten und des bisher dargestellten ähnlichen Verhaltens der beiden Immuntherapieformen wurde bei der nachfolgenden Auswertung nicht zwischen den beiden Therapieformen unterschieden.

Im Kapitel Material und Methoden wurden für den ELISPOT unterschiedliche Formen der Zellstimulation in der Kultur beschrieben. Bei der Auswertung zeigte sich, daß nur die unspezifische Stimulation mit 2 % PHA eine ausreichend starke mitogene Potenz hatte. Der Kul-

turansatz, bei dem mit dem spezifischen Allergen alleine oder mit einem irrelevanten Allergen stimuliert wurde, zeigte im Vergleich zum unstimulierten keinen Unterschied. Deshalb wurde nachfolgend nur noch der mit PHA stimulierte Zellansatz ausgewertet und dargestellt.

4.5.1 IFN- γ

Die Abb. 24 zeigt, daß bei den gesunden Personen die meisten Spots gefunden worden sind. Vergleichsweise wenige waren bei den Allergikern vor Therapiebeginn erkennbar, wobei die Anzahl der Spots bei Patienten unter Immuntherapie deutlich höher war.

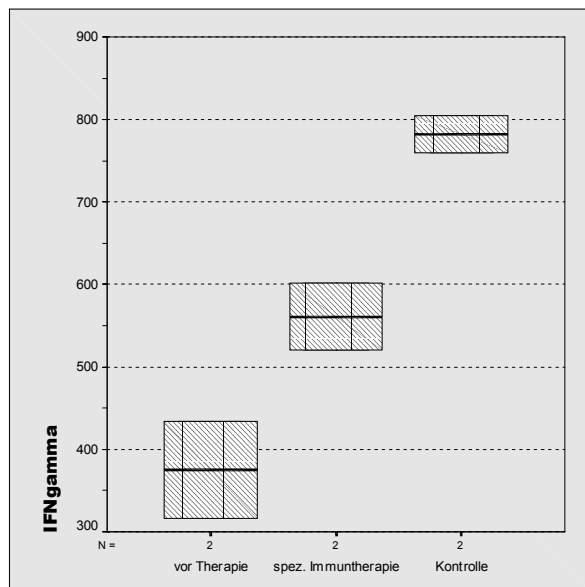


Abb. 24: IFN- γ Spots unter PHA-Stimulation

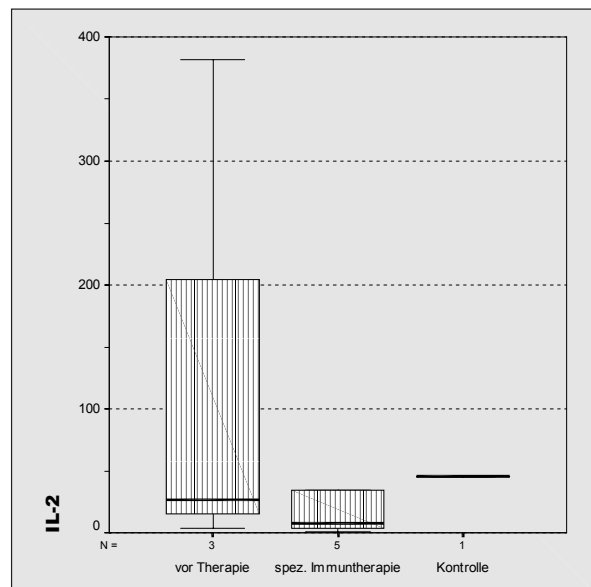


Abb. 25: IL-2 Spots unter PHA-Stimulation

4.5.2 IL-2

Bei der Betrachtung der Anzahl der Spots, die durch die IL-2 Sekretion der T-Lymphozyten verursacht worden sind (Abb. 25), fiel auf, daß die Kontrollgruppe die größte Anzahl hatte. Die Allergiker vor Immuntherapie zeigten mehr Spots als die bereits in Behandlung befindlichen.

4.5.3 IL-4

Die meisten durch die Abgabe von IL-4 entstandenen Spots wurden bei der Gruppe der Allergiker vor Therapie gefunden (Abb. 26). Unter spezifischer Immuntherapie war die Anzahl der gemessenen Spots niedriger. Bei den gesunden Personen war sie am geringsten.

4.5.4 IL-5

Die Abb. 27, in der die Darstellung des IL-5 erfolgte, ähnelt in ihrer Charakteristik sehr stark der Abb. 26, in der die Sekretion des IL-4 gezeigt wird. Auch hier hatten die nicht durch eine

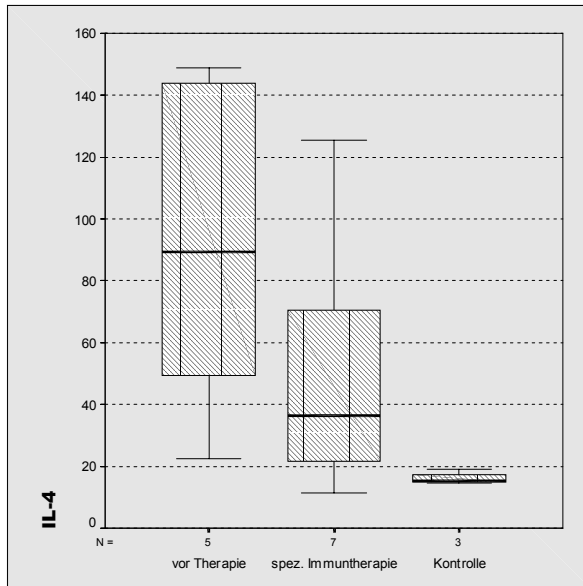


Abb. 26: IL-4 Spots unter PHA-Stimulation

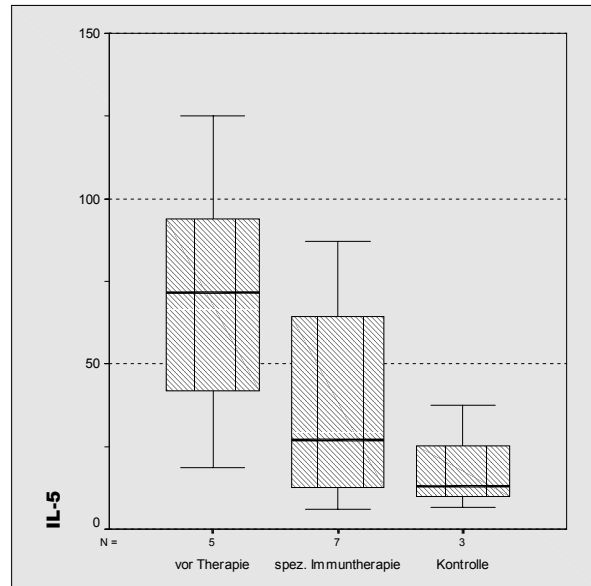


Abb. 27: IL-5 Spots unter PHA-Stimulation

spezifische Immuntherapie behandelten Allergiker die meisten Spots. Durch die Behandlung verminderte sich die IL-5 Sekretionsleistung der T-Lymphozyten. Die wenigsten Spots wurden abermals bei den Kontrollen gefunden.

4.5.5 IL-10

Bei der Gruppe der Allergiker vor Therapiebeginn wurden die meisten durch die Sekretion von IL-10 hervorgerufenen Spots gemessen. Die geringste Anzahl war bei den Allergikern unter spezifischer Immuntherapie zu finden, die damit weniger Spots als die gesunden Kontrollpersonen hatten.

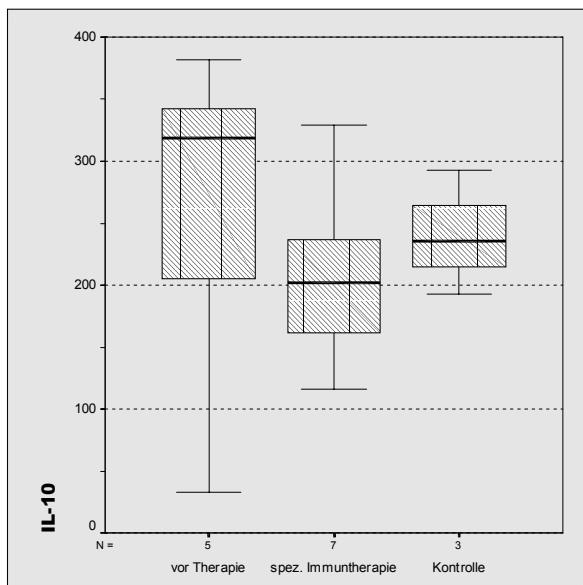


Abb. 28: IL-10 Spots unter PHA-Stimulation

4.5.6 Bildbeispiele von ausgewählten ELISPOTS

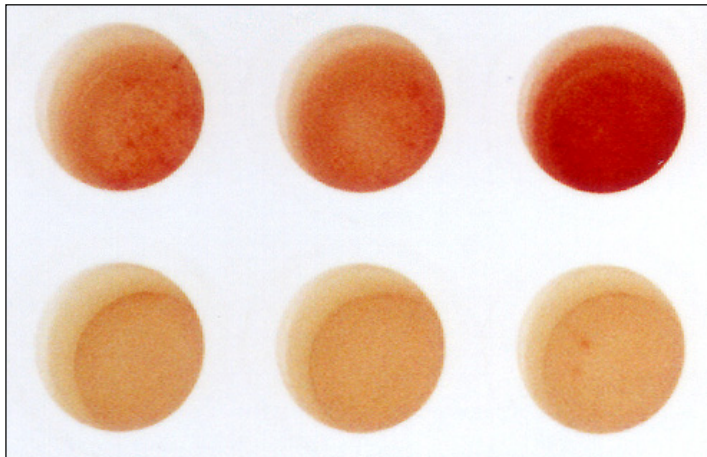


Abb. 29: IFN- γ

oben PHA-Stimulation, unten unstimuliert, links Gräser/Roggen vor Therapie, Mitte Gräser/Roggen 3 Jahre SLIT, rechts gesunde Kontrolle

Abb. 30: IL-4

oben PHA-Stimulation, unten unstimuliert, links Gräser/Roggen vor Therapie, Mitte Gräser/Roggen 3 Jahre SLIT, rechts gesunde Kontrolle

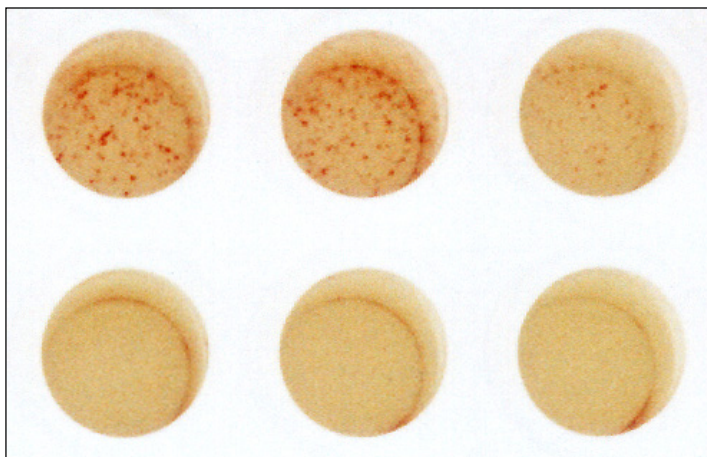
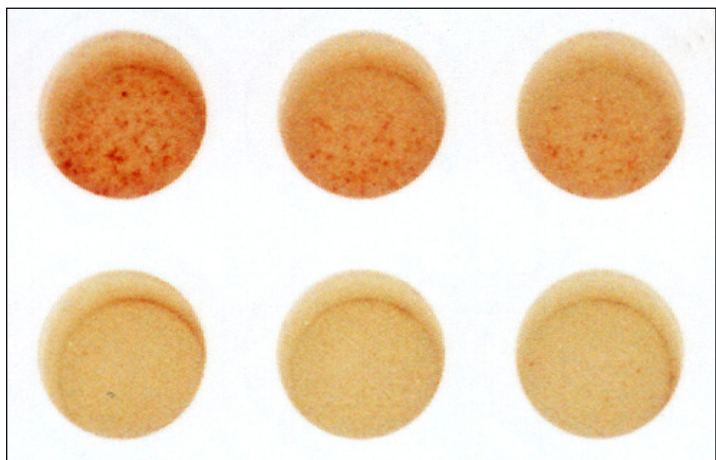
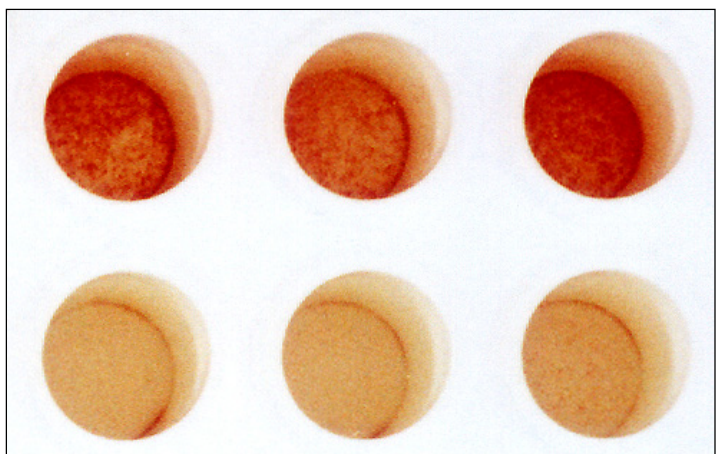


Abb. 31: IL-5

oben PHA-Stimulation, unten unstimuliert, links Gräser/Roggen vor Therapie, Mitte Gräser/Roggen 3 Jahre SLIT, rechts gesunde Kontrolle

Abb. 32: IL-10

oben PHA-Stimulation, unten unstimuliert, links Gräser/Roggen vor Therapie, Mitte Gräser/Roggen 3 Jahre SLIT, rechts gesunde Kontrolle



5 Diskussion

Der Wirkmechanismus der spezifischen Immuntherapie ist bis heute noch nicht vollständig nachvollziehbar. Vor einigen Jahren war die Aufmerksamkeit auf die spezifischen Immunglobuline IgE und IgG gerichtet. Heute ist das Modell der Th₁-Th₂-Imbalance eine wichtige Grundlage für das Verständnis von atopischen Erkrankungen und den entsprechenden pathogenetischen Veränderungen. Gleichzeitig eröffnet es verschiedene Ansatzpunkte für neue Therapiemöglichkeiten.

Das Modell der verschiedenen Th-Zellpopulationen beim Menschen wurde in Anlehnung an die Forschungsergebnisse bei Mäusen entwickelt, bei denen eine ähnliche, aber nicht identische, Dichotomie der CD4⁺ T-Lymphozyten vorliegt^{158; 159; 160}. Die Prägung des Th-Zellphänotyps findet zu einem frühen Zeitpunkt der Immunantwort statt und ist von einer Vielzahl von Faktoren, wie dem Zytokinmilieu, der Art und der Intensität des durch den T-Zellrezeptor übermittelten Signals, dem kostimulatorischen Signal, das von den Oberflächmolekülen der APCs (B7.1, B7.2, CD40, CD30-L) gebildet wird, der Art des der naiven T-Zelle von der APC präsentierten Antigens und dem genetischen Hintergrund des T-Zell-donors, abhängig^{161; 162; 163; 164; 165; 166}.

In Abhängigkeit vom Zytokinmuster erfolgt die Einteilung in Th₁-Zellen, die hauptsächlich IFN- γ und IL-2 (aktivieren Makrophagen und sind für die intrazelluläre Abwehr wichtig) produzieren, und Th₂-Zellen, die vor allem IL-4 (beteiligt am IgE-Switch, Mastzellaktivator, unterhält Th₂-Antwortmuster) und IL-5 (beteiligt an der Differenzierung und Aktivierung von eosinophilen Granulozyten) synthetisieren^{167; 168; 169}. In diesem Zusammenhang konnte bei Erstkontakt mit einem Allergen gezeigt werden, daß bei nicht atopischen Personen eine Prägung der naiven Th-Zellen in Richtung Th₁, bei Allergikern hingegen vorzugsweise in Richtung Th₂ stattfindet^{159; 170}.

In verschiedenen Geweben der Atopiker kann das relative Überwiegen der Th₂-Lymphozyten durch die vermehrte Expression von IL-4 und IL-5 nachgewiesen werden^{171; 172; 173; 174}. Obwohl seit ungefähr 10 Jahren bekannt ist, daß IL-4 eine hohe Potenz zur Entwicklung einer Th₂-Immunantwort besitzt, ist noch nicht hinreichend geklärt, welche Zellen initial das IL-4 bilden^{175; 176}. So wurden CD4⁺ NK1 T-Zellen als mögliche Quelle angenommen, was sich aber bei genauerer Untersuchung nicht bestätigte^{50; 177; 178; 179}. Auch die Mastzellen, Basophilen und Eosinophilen erscheinen als eine Quelle für IL-4 bei der initialen Antwort auf das Allergen als wenig wahrscheinlich, da sie erst am Ende der immunologischen Antwort stehen und selber erst IL-4 als Signal benötigen, bevor sie dieses zur Abgabe in die

Umgebung synthetisieren^{180; 181; 182}. Eine weitere und relativ wahrscheinliche Möglichkeit ist in den APCs zu sehen, die durch das hauptsächlich von ihnen gebildete IL-6 die Bildung von Th₂-Zellen aus naiven T-Zellen induzieren, während sie die IL-12 Effekte antagonisieren^{183; 184; 185}.

Die Zahl, Aktivität und Verteilung der Effektorzellen, Mastzellen und eosinophilen Granulozyten werden durch die SIT beeinflusst. Beispielsweise wurden verminderte Zahlen von Eosinophilen in der Haut, in der Nase und den Bronchien nach SIT gemessen¹⁸⁶. Immuntherapie bei Gräserallergikern resultiert in einer Verminderung der Mastzellen im Binde- und Schleimhautgewebe sowie einer verminderten Histaminfreisetzung nach Allergenprovokation^{187; 188}. Bei Gräserallergikern vermindert die SIT die Freisetzung von Mastzellmediatoren und die Anzahl der Eosinophilen im Nasensekret nach Provokation¹⁸⁹.

Im allgemeinen herrscht heute die Vorstellung, daß die SIT bei Allergikern das in Richtung Th₂ verschobene Gleichgewicht zwischen Th₁- und Th₂-Zellen teilweise wieder herstellt. Diese Vorstellung beruht auf verschiedenen bei Experimenten ermittelten Tatsachen, die sich durch dieses Modell zu einem Ganzen vereinen lassen.

Hosken et al konnten an einem Mausmodell und Secrist et al beim Menschen zeigen, daß bei Kontakt mit einer geringen Allergenmenge, wie es bei der natürlichen Allergenexposition der Fall ist, eine gesteigerte IL-4 Produktion – hingegen bei höheren Dosen, wie sie im Rahmen der SIT erreicht werden, eine verminderte IL-4 und gesteigerte IFN- γ Produktion vorliegen^{162; 190}. In den allergisch entzündeten Geweben war bei einer erfolgreichen Immuntherapie zu sehen, daß die Antworten der frühen und späten Phase in ihrer Stärke vermindert waren. Weiterhin zeigten die Th-Zellen nach Provokationstestung ein den Th₁-Zellen vergleichbares Zytokinmuster. Fireman et al fanden bei der Untersuchung von Nasensekret und –biopsien bei Patienten mit allergischer Rhinitis nach Therapie mit Kortikosteroiden eine verminderte IL-4 Sekretion und bei SIT eine gesteigerte Expression von IL-2 und IFN- γ ¹⁹¹. IL-4, IL-1 und IL-6 blieben bei der IT unverändert. Über eine verminderte T-Zellproliferation nach IT mit Der p1 bei Milbenallergikern berichteten Lack et al¹⁹². Es konnte ein deutlicher Anstieg der IFN- γ Produktion als Folge der IT gezeigt werden, der signifikant mit der Hautreaktivität korrelierte. Bei der von Durham et al an Gräserallergikern durchgeführten Untersuchung von Nasenschleimhaut zur Analyse der Wirkung der IT blieben IL-4 und IL-5 unverändert, während IFN- γ , IL-2 und IL-12 durch die Therapie zunahmen¹⁹³.

Eine weitere Möglichkeit zur Untersuchung der Wirksamkeit der IT ist die Anzüchtung und spezifische Stimulation von PBMCs von Allergikern vor und nach Therapie. Im allgemeinen wird eine verminderte IL-4 Produktion, die ursächlich auf den Switch von Th₂ nach Th₁

zurückgeführt wird, als ein wesentliches Erfolgskriterium der SIT angesehen. Secrist et al und Ebner et al fanden unveränderte IFN- γ und IL-2 sowie verminderte IL-4 Spiegel bei PBMCs von immuntherapierten Allergikern nach Allergenprovokation^{194; 195}. Die Ergebnisse von Van Bever et al sind bis auf eine zusätzliche Abnahme des IL-2 vergleichbar¹⁹⁶. O'Brien et al fanden sowohl IL-4 als auch IFN- γ nach IT bei Allergenprovokation vermindert¹⁹⁷. Die Verminderung der IL-4 Sekretion und der Anstieg der IFN- γ Freisetzung, die Jutel et al, McHugh et al und Akoum et al messen konnten, entsprechen am besten den aus dem Th₁-Th₂ Modell abgeleiteten Vorstellungen^{198; 199; 200}. Eine mögliche Ursache für die teilweise unterschiedlichen Ergebnisse der einzelnen Arbeiten kann in den T-Zellen selbst gesehen werden. Hier ist vor allem an die Behandlung als eine Zellpopulation oder getrennt nach CD4 und CD8 Zellen zu denken.

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchung an T-Lymphozyten, die beide CD-Klassen umfaßten, zeigten im ELISPOT deutlich mehr IFN- γ Spots bei den therapierten als bei den untherapierten Allergikern. Beim IL-2 ließen die nicht therapierten Patienten geringfügig mehr Spots als die mit Immuntherapie behandelten erkennen. Ähnlich präsentierte sich auch IL-10, bei dem die behandelten Allergiker nicht nur weniger Spots als die unbehandelten, sondern auch als die gesunden Kontrollen zeigten.

Die beiden Interleukine IL-4 und IL-5 hatten die meisten Spots bei den Allergikern vor Therapie. Die Anzahl war bei der Gruppe unter Desensibilisierungsbehandlung niedriger, erreichte aber nicht die geringe Spotmenge der gesunden Personen. Der Verlauf der beiden typischen Th₂ Interleukine ist mit den Ergebnissen der oben erwähnten Studien vergleichbar und zeigt die Reorientierung der Th₁- und Th₂-Zellen durch die SIT.

Der Grund, warum die Stimulation mit dem spezifischen Allergen nicht ausreichend stark war, ist in der zu geringen mitogenen Potenz des Allergenpräparates zu sehen. Auch durch den Einsatz eigens hergestellter Allergenextrakte, die nicht wie die meisten kommerziell erhältlichen Konservierungsstoffe enthalten, die möglicherweise das Proliferationsverhalten der Zellen beeinflussen, konnte keine ausreichende Zellstimulation erreicht werden. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage nach einer Koinkubation von dem spezifischen Allergen und PHA. Das wurde aber abgelehnt, da PHA alleine in einer Konzentration von 2 % die Proliferation der T-Zellen sehr stark förderte und die Frage der Spezifität aufgrund dieser Tatsache nur sehr unbefriedigend zu beantworten wäre.

Neben einer Korrektur des Th-Zellgleichgewichts ist auch an die Anergie als möglichen Wirkmechanismus zu denken. Bei in vitro Versuchen wurde von Müller et al festgestellt, daß bei einer Stimulation über den T-Zellrezeptor bei fehlendem kostimulatorischen Signal eine

Anergie der T-Zellen induziert wird²⁰¹. Bei der schnellen Desensibilisierung von Insektengiftallergien wurde eine verminderte T-Zellproliferation nachgewiesen^{198; 202}. Allerdings konnte durch Akdis et al demonstriert werden, daß es bei der Zugabe von IL-2 und IL-15 wieder zu einer Rekonstitution der antigenspezifischen Lymphozytenproliferation kommt²⁰³. Außerdem scheint, zumindest bei einer Insektengiftallergie, die alleinige Verminderung der Reaktivität der spezifischen T-Zellen nicht ausreichend, da die hier im Vordergrund stehende anaphylaktische Reaktion nicht unmittelbar T-Zell-abhängig ist.

Im Gegensatz zur Anergie kommt es bei einem weiteren möglichen Wirkmechanismus der SIT, der Apoptose, zu einem durch die Aktivierung induzierten programmierten Zelltod²⁰⁴. Radvanyi et al konnten zeigen, daß durch die Kostimulation mit CD28 der Apoptose der T-Zellen vorgebeugt werden kann²⁰⁵. Durch die Immuntherapie induzierte IgG-Antikörper sind möglicherweise durch die Quervernetzung von IgG-Rezeptoren auf der Oberfläche von APCs in der Lage, die für eine Stimulation der T-Zelle notwendige Kostimulation über das Oberflächenmolekül CD28 zu verhindern²⁰⁶.

Die Induktion von Suppressor T-Zellen wurde in Tiermodellen zur Untersuchung der Inhalationsallergien beschrieben^{207; 208}. Hier wird eine Unterdrückung allergenspezifischer T-Zellreaktionen und der normalerweise daraus resultierenden IgE-Bildung vermutet.

Einen anderen Ansatz, der erst auf der Stufe der B-Zellen in der bei der allergischen Reaktion ablaufenden immunologischen Kaskade wirksam wird, stellt die Änderung in der Antikörperbildung dar. Bereits in den 30'er Jahren vermuteten Cooke et al, daß die Immuntherapie mit der Induktion von blockierenden Antikörpern verbunden ist²⁰⁹. Lichtenstein et al ordneten diese blockierenden Antikörper den Immunglobulinen der Klasse G zu²¹⁰. Die zugrundeliegende Vorstellung geht davon aus, daß vor allem Antikörper vom Typ IgG₄ die Allergene abbinden und so eine Bindung durch das zellständige IgE mit der nachfolgenden Aktivierung von Mastzellen und basophilen Granulozyten verhindern²¹¹. Nach der Arbeit von Aalberse et al unterscheiden sich die Epitope für IgE und IgG₄, so daß von einer sterischen Hinderung und nicht nur von einer reinen Kompetition um die Allergene ausgegangen werden kann²¹². Aus der unterschiedlichen Epitopspezifität läßt sich wiederum ableiten, daß durch die SIT neben den vorliegenden spezifischen IgE bildenden B-Zellen neue IgG₄ bildende induziert werden. Unklar bleibt, warum bei der SIT kein Switch von IgG₄ zu IgE stattfindet, obwohl beim Isotypenswitch nach Gascan et al und Jabara et al IgG₄ dem IgE vorausgeht^{213; 214}. Eine mögliche Ursache ist in der unterschiedlichen Form der Allergenexposition während der IT und der im täglichen Leben zu sehen.

In einigen Studien, vor allem bei Insektengiftallergikern, konnte ein Zusammenhang zwischen dem IgG₄ und der Besserung der klinischen Beschwerden bei Allergien festgestellt werden^{215; 216; 217; 218}. Jedoch kann in den meisten Arbeiten bei Inhalationsallergien keine oder nur eine schwache Korrelation zwischen der Klinik bzw. dem Schutz bei Insektengiftallergien und dem spezifischen IgG gefunden werden^{219; 220; 221; 222; 223}. Bei der Desensibilisierungsbehandlung von Insektengiftallergien nach ultra-rush Protokollen erscheint es unmöglich, innerhalb von Stunden, in denen ein beträchtlicher Schutz für den Allergiker erreicht wird, spezifisch blockierende Antikörper zu bilden. Djurup und Malling fanden bei ihrer Arbeit heraus, daß hohe IgG₄-Antikörperspiegel mit einem Versagen der Immuntherapie bei Inhalationsallergenen einhergehen²²⁴. Daher bleibt die Rolle der blockierenden Antikörper als Hauptmechanismus der SIT bei Betrachtung der unterschiedlichen Aspekte fraglich.

Auch das IgE, das in dieser Arbeit nur bei sehr wenigen Patienten gemessen worden ist und deshalb keinen Eingang in die Auswertung gefunden hat, zeigt einen relativ späten und geringen Rückgang unter Immuntherapie, der nur relativ schwach mit der klinischen Besserung korreliert²²⁵. Verschiedene Studien konnten zeigen, daß trotz hoher IgE-Spiegel die Empfindlichkeit der Haut im Skin-Prick oder intradermalen Test unter Therapie zurückgeht^{192; 193; 226}. In der Literatur wird am Anfang der Immuntherapie ein Anstieg des spezifischen IgE beschrieben, dem ein langsamer Rückgang über Monate und Jahre sowie ein ausbleibender Anstieg während der Saison folgt²²⁷.

Die eigenen Untersuchungen von IgG₄ an den Plasmen der Allergiker zeigten bei den sublingual behandelten Patienten im Vergleich zu den subkutan desensibilisierten nur in wenigen Fällen (15 von 74) eine Änderung gegenüber dem Ausgangswert vor der Therapie. Die Fälle mit einer Zunahme des IgG₄ bei der SLIT waren nur unwesentlich häufiger als die der Abnahmen. Bei den subkutan therapierten Patienten kam es in der Mehrzahl der Fälle zu einer Zunahme des IgG₄ im Plasma. Auch wenn diese Veränderung nicht signifikant war, ist festzustellen, daß bei der SCIT eine deutliche Tendenz im Hinblick auf eine IgG₄-Zunahme vorliegt.

Im Rahmen des vorher Diskutierten ist es schwierig, das Ergebnis der eigenen Messungen an den atopischen Patienten zugunsten einer Therapieform zu interpretieren. Die uneingeschränkte Gültigkeit der blockierenden IgG₄-Antikörper vorausgesetzt, wäre der protektive Effekt der SCIT größer. Allerdings konnten Quirino et al und Ambrosio et al in ihren Studien zeigen, daß die SLIT auch ohne eine Veränderung der IgG- oder IgG₄-Antikörper effektiv ist^{228; 229}.

Ein sehr wichtiges Interleukin im Hinblick auf die Balance zwischen Th₁- und Th₂-Zellen ist das IL-12⁴⁷. Im allgemeinen wird heute dem IL-12 eine Beeinflussung des Gleichgewichts in Richtung einer Th₁-Antwort zugeschrieben. Natürlich können die verschiedenen Wirkungen des IL-12 in einem so komplexen Netzwerk wie dem Immunsystem nicht ausreichend klar abgegrenzt werden. Einerseits wird das IL-12 benötigt, um eine ausreichende Zahl an Th₁-Gedächtniszellen, die gegen intrazelluläre Erreger gerichtet sind, aufrecht zu erhalten²³⁰. Andererseits konnte für autoimmune Erkrankungen, wie beispielsweise die Multiple Sklerose, eine deutlich höhere IL-12 Produktion von Monozyten gegenüber denen von Allergikern nachgewiesen werden²³¹. Hierin kann eine mögliche Erklärung für die geringere Prävalenz von Allergien bei MS Patienten gesehen werden. Anhand dieser Studie wird sowohl der unerwünschte Einfluß auf Autoimmunkrankheiten als auch eine in verschiedenen Experimenten untersuchte antiallergische Wirkung demonstriert.

In ihrer Arbeit konnten Lee et al an einem Mausmodell zeigen, daß die Ausbildung einer Th₂-Antwort bei gleichzeitiger Gabe des Allergens mit intraperitonealen IL-12 Injektionen abgeschwächt wird²³². Neben der Synthese von IgE und IgG₁ war auch die eosinophile Infiltration in das bronchiale Gewebe vermindert. Gavett et al gelang es in einem ähnlichen Experiment die abschwächende Wirkung des IL-12 auf die Ausbildung einer allergischen Reaktion darzustellen²³³. Im Gegensatz zu den Mäusen, die nur mit dem Allergen provoziert wurden, wurde bei der Kombination mit IL-12 die bronchiale Hyperreagibilität und die eosinophile Reaktion der Bronchien stark vermindert. Die Expression von IL-4 und IL-5 in der Lunge nahm ab und die von IFN- γ zu. Bei der Untersuchung von PBMCs von Katzenallergikern konnten Meissner et al eine signifikant niedrigere IL-12 Produktion als bei gesunden Kontrollpersonen nachweisen²³⁴. Diese Beobachtung war mit einer signifikant niedrigeren IFN- γ Produktion verbunden, die während der SIT nicht anstieg. Chou et al fanden beim Arbeiten mit NK-Zellen und T-Zellen von allergischen Kindern heraus, daß die IL-12 und IFN- γ Sekretion von PBMCs vermindert ist²³⁵. Bei den NK-Zellen waren keine Unterschiede zu den gesunden erkennbar. Die Beteiligung des eosinophilen Granulozyten an der Pathogenese des Asthma bronchiale ist seit einigen Jahren bekannt. Deshalb erforschten Nutku et al die Expression von IL-12 mRNA bei Eosinophilen von Asthmatikern, Bronchitikern und Gesunden²³⁶. Dabei erkannten sie bei den Asthmatikern eine signifikant niedrigere IL-12 mRNA Expression im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen. Die gleichzeitige Expression von IL-12 und IL-5 mRNA war mit 72 % bei den Asthmatikern am höchsten, was auf die Rolle des IL-5 für den Eosinophilen hinweist. Bei der Durchführung eines intradermalen Hauttests bei Heuschnupfenpatienten erkannten Hamid et al bei den immuntherapierten Allergikern eine signifikant schwächere späte

Hautantwort sowie signifikant mehr IL-12 mRNA exprimierende Zellen in der Hautbiopsie²²⁶. An den Teststellen korrelierten die IL-12⁺ Zellen positiv mit den IFN- γ ⁺ und negativ mit den IL-4⁺ Zellen. Als Hauptquelle für das IL-12 konnte der Gewebsmakrophage erkannt werden. Die Th₂ unterdrückende Wirkung des IL-12 und eine damit verbundene Verminderung unerwünschter Nebenwirkungen konnte bei der IL-2 unterstützten Immuntherapie von Tumorleiden durch Verheyen et al nachgewiesen werden²³⁷. In ihrer Arbeit gelang es Nishikomori et al trotz eines suffizienten Rezeptors nicht, eine vorbestehende Th₂-Antwort der T-Zellen durch die Zugabe von IL-12 in ein Th₁-Muster umzuwandeln²³⁸. Auch eine einmal erfolgte Th₂-Prägung konnte nicht durch eine Restimulation unter Th₁-Bedingungen verändert werden. Eine denkbare Erklärung liefert die Arbeit von Noma et al²³⁹. Hier konnte demonstriert werden, daß die Wirkung des IL-12 auf die PBMCs von Atopikern in einer niedrigen Dosis die IL-4 Produktion reduziert, allerdings in einer hohen zu einer Steigerung führt.

Im Gegensatz zu den im vorangegangenen aufgeführten Arbeiten wurde in der eigenen nicht die IL-12 Produktion von PBMCs in vitro unter verschiedenen Bedingungen untersucht, sondern die Plasmaspiegel des IL-12 mittels ELISA gemessen. Beim Vergleich der gesunden Kontrollen und der Allergiker vor Therapie konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Auch während der Behandlungsphase zeigten sich nur tendenzielle Veränderungen. Bei den mit der SLIT behandelten Allergikern kam es unabhängig vom auslösenden Allergen initial zu einem Abfall des IL-12 Plasmaspiegels, der jedoch nach einer Therapie-dauer von 2 Jahren über dem Ausgangswert lag. Die mit der SCIT therapierten Patienten ließen schon im ersten Therapiejahr einen Anstieg des IL-12 im Plasma erkennen. Eine denkbare Erklärung für die anfänglich unterschiedlichen Verläufe der beiden Therapiearten wäre die unterschiedliche Präsentation des therapeutisch applizierten Allergens.

Ein Problem bei der Messung des IL-12 ist, wie bei allen Interleukinen, eine relativ kurze Halbwertszeit. So ist die Wahrscheinlichkeit einer Beeinflussung des Ergebnisses durch nur sehr geringe zeitliche Varianzen relativ hoch.

Insgesamt läßt sich jedoch feststellen, daß die Plasmaspiegel des IL-12 während der spezifischen Immuntherapie ansteigen. Diese Aussage kann im Zusammenhang mit den Ergebnissen der oben aufgeführten Studien, die die Th₂ supprimierende Wirkung des IL-12 darstellen, als eine stärkende Komponente auf der Th₁-Seite des Gleichgewichts betrachtet werden.

Neben den Interleukinen, die Einfluß auf das Gleichgewicht zwischen den verschiedenen T-Zellsubtypen haben, spielen die Zelladhäsionsmoleküle eine entscheidende Rolle bei der

allergischen Entzündungsreaktion. Ihre Funktion ist in der selektiven Anheftung der verschiedenen Entzündungszellen an das Endothel zu sehen, welche nachfolgend die Passage in das benachbarte Gewebe ermöglicht (homing).

Ein auf aktiviertem Endothel exprimiertes Zelladhäsionsmolekül ist das E-Selektin, welches an der Leukozytenanheftung beteiligt ist. Robert et al konnten durch die Blockade der E- und P-Selektine mittels Antikörper demonstrieren, daß das Recruitment von dendritischen Zellen stark von diesen abhängt und unterstrichen damit deren Bedeutung²⁴⁰. Eine Korrelation zwischen dem frühen Gewebeeintritt von polymorphonukleären Leukozyten (PMN) sowie dem späten von Blutlymphozyten (PBL) mit der Expression von E-Selektin konnten Binns et al darstellen²⁴¹. Durch spezifische Antikörper gegen E-Selektin konnte der PMN und PBL Eintritt ins Gewebe deutlich gesenkt werden. Bei einer Untersuchung von Endothelien bei Inhalationsallergikern erkannten Leung et al 3 bis 4 Stunden nach intradermaler Allergenapplikation, gleichzeitig mit der Expression von ELAM-1, die Entwicklung von Entzündungszellinfiltraten²⁴².

In verschiedenen Arbeiten konnte ein Zusammenhang zwischen der Expression und dem Schweregrad von allergischen Erkrankungen erkannt werden. Vielfach ist hier die atopische Dermatitis untersucht worden. Furue et al haben in ihrer Arbeit sowohl bei atopischer Dermatitis als auch beim nicht atopischen Ekzem mit dem Schweregrad korrelierende sE-Selektin Spiegel im Plasma festgestellt²⁴³. Unter suffizienter Therapie kam es zu einer signifikanten Abnahme. Bei der Bestimmung des sE-Selektins bei Patienten mit atopischer Dermatitis fanden Kagi et al signifikant höhere Spiegel als bei Gesunden oder nach Therapie mit Cyclosporin A²⁴⁴. Auch hier bestand eine positive Korrelation zwischen dem sE-Selektin und klinischen Scores, so daß das sE-Selektin als ein brauchbarer Marker zur Verlaufsbeobachtung der atopischen Dermatitis bezeichnet wurde. Ein vergleichbares Ergebnis erhielten auch Yamashita et al, die ebenfalls ein signifikant höheres sE-Selektin und eine Korrelation mit dem Ausmaß der Krankheit bei atopischer Dermatitis fanden²⁴⁵. Viele weitere Arbeiten zur atopischen Dermatitis gelangten ebenso zu dem Ergebnis, daß bei dieser Form der allergischen Erkrankungen das sE-Selektin signifikant höher ist als bei Gesunden und eine Korrelation mit der klinischen Symptomatik besteht^{246; 247; 248; 249; 250; 251}. Nur wenige Untersuchungen stellten bei der AD kein erhöhtes sE-Selektin fest. Eine davon führten Laan et al durch²⁵². Die Korrelation zwischen sE-Selektin und dem klinischen Befinden konnte aber bestätigt werden.

Die zweite Krankheit aus dem allergischen Formenkreis, bei der in verschiedenen Studien ein signifikant erhöhtes sE-Selektin gemessen wurde, ist das akut exazerbierte Asthma. Bagnato

et al konnten bei Patienten während einer akuten Asthmaattacke signifikant mehr sICAM-1 und sE-Selektin im Vergleich zu Kontrollpersonen messen²⁵³. Hingegen überlappten die Werte dieser beiden Zelladhäsionsmoleküle bei Asthmatikern im stabilen Intervall und gesunden Personen. Ähnliche Ergebnisse hatten Montefort et al vorzuweisen, die auch nur bei Asthmatikern im akuten Anfall sowie wenige Tage danach signifikant erhöhte sICAM-1 und sE-Selektin Plasmaspiegel nachweisen konnten²⁵⁴. Kobayashi et al haben ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen stabilem und exazerbiertem Asthma bei der Messung von sICAM-1 und sE-Selektin festgestellt²⁵⁵.

Die in der eigenen Anwendungsbeobachtung untersuchten Patienten wurden nicht wie in den im vorausgehenden zitierten Studien nach dem klinischen Erscheinungsbild, sondern nach dem auslösenden Allergen in die verschiedenen Gruppen eingeteilt. Bei den Allergikern zeigte sich vor dem Beginn der Therapie ein signifikant höheres sE-Selektin, das bei Betrachtung der einzelnen Gruppen vor allem bei den Frühblüher- und Milbenallergikern erhöht war. Mit zunehmender Behandlungsdauer kam es zur Abnahme des sELAM bei beiden Therapieregimen. Warum die Patienten in der SCIT Gruppe signifikant höhere Ausgangswerte als die in der sublingualen hatten, konnte trotz intensivster Nachforschung nicht herausgefunden werden. Auch wenn in der verfügbaren Literatur erhöhte Plasmaspiegel von sE-Selektin vor allem bei akuten allergischen Schüben erkannt worden sind, ist es nach den eigenen Resultaten durchaus geeignet, um in einer Gruppe von Allergikern den Verlauf einer Immuntherapie zu dokumentieren.

Ein bei Allergien besonders gut untersuchtes Zelladhäsionsmolekül ist das aus der Immunglobulinsuperfamilie stammende ICAM-1. In verschiedenen Arbeiten konnte eine Änderung der Expression auf Epi- oder Endothelien und der im Plasma gelösten Menge im Zusammenhang mit verschiedenen Therapiekonzepten atopischer Erkrankungen festgestellt werden.

Die Wirkung der Antihistaminika, die eine tragende Säule symptomatischer Behandlungskonzepte von Allergien sind, beruht unter anderem auf einer verminderten Expression von ICAM-1 auf den Konjunktiven und dem Brochialepithel sowie einer reduzierten Freisetzung von sICAM-1^{256; 257; 258}. Ciprandi et al konnten in 4 Arbeiten neben einer Verbesserung des klinischen Befindens auch einen Rückgang der ICAM-1 Expression sowie der resultierenden allergietypischen eosinophilen Zellinfiltration nachweisen^{93; 94; 259; 260; 261}. In ihrem Hautkammermodell gelang es Michel et al zu zeigen, daß durch das Antihistaminikum Mizolastin die Provokation durch Histamin gedämpft wurde und gleichzeitig eine verminderte Freisetzung von sICAM-1 stattfand²⁶². Diese Erfolge konnten bei der Gabe von Glukokortikoiden nicht so deutlich beobachtet werden²⁶³. Atsuta et al zeigten in diesem Zusammenhang, daß durch

ein Kortikoid nur die Expression von VCAM-1, nicht aber von ICAM-1 auf humanen Bronchialepithelzellen signifikant vermindert werden konnte²⁶⁴. Papi et al demonstrierten eine Abschwächung der durch Rhinoviren induzierten gesteigerten ICAM-1 Expression auf Atemwegsepithelien durch den lokalen und systemischen Gebrauch von Kortikoiden²⁶⁵.

Da bei unserer Anwendungsbeobachtung von einer optimalen symptomatischen Behandlung bereits vor Beginn der SLIT ausgegangen werden kann, sind die Effekte der Pharmakotherapie sowohl vor als auch während der Therapie als gleichbleibend anzusehen. Häufig konnte sogar eine Reduktion der symptomatischen Begleitbehandlung vorgenommen werden.

Die Bedeutung des ICAM-1 im Rahmen allergischer Diathesen ist sehr weit gefächert. So spielt ICAM-1 auf Bronchialepithelien eine wichtige Rolle als Adhäsionsmolekül bei Infektionen mit dem Rhinovirus Typ 16, die ihrerseits zu einer vermehrten Exazerbation von Asthmaanfällen führen^{266; 267}. El Sawy et al und Cengizlier et al zeigten bei asthmatischen Kindern signifikant höhere sICAM-1 Spiegel als bei gesunden^{268; 269}. Vergleichbare Resultate präsentierten Hashimoto et al bei atopischen Asthmatikern, die höhere Plasmaspiegel von sICAM-1 gegenüber den gesunden Kontrollen nachwiesen²⁷⁰. Im Stadium der akuten Asthmaexazerbation war das sICAM-1 höher als während stabiler Krankheitsphasen. Einen signifikanten Anstieg an sICAM-1 konnten Gonokami et al nach bronchialer Provokation bei atopischen Asthmatikern, die mit einer frühen und späten Antwort reagierten, messen²⁷¹. Jung et al fanden eine vermehrte Expression von ICAM-1 und VCAM-1 in gesund erscheinender Haut bei atopischer Dermatitis²⁷². Wuthrich et al erkannten einen signifikant niedrigeren sICAM-1 Spiegel bei Entlassung im Vergleich zur Aufnahme bei Patienten mit einer akut exazerbierten atopischen Dermatitis³⁷. Eine Zunahme des sICAM-1 im Serum und Nasensekret während der Saison bei gleichzeitiger Abnahme von CD11a positiven Lymphozyten ermittelten Kato et al und postulierten so eine regulatorische Eigenschaft von ICAM-1²⁷³. Erstaunlicherweise blieb das sICAM-1 postsaisonal erhöht, während sich die anderen Parameter normalisierten. Canonica et al erkannten ICAM-1 als einen Aktivierungsmarker auf Epithelien bei Konjunktivitis und Rhinitis²⁷⁴.

In ihrer Arbeit zur Untersuchung des sICAM-1 im Verlauf der spezifischen Immuntherapie bei Gräserallergie fanden Passalacqua et al eine signifikante Abnahme des sICAM-1 innerhalb eines Jahres²⁷⁵. Ähnliche Ergebnisse zeigten 3 verschiedene Arbeiten von Ohashi et al, die allesamt den Effekt der SIT auf das sICAM-1 im Serum untersuchten^{276; 277; 278}. Sowohl in beiden Studien zur perennialen als auch in der zur saisonalen allergischen Rhinitis waren die sICAM-1 Spiegel bei den Allergikern vor Therapiebeginn höher als bei den gesunden Kontrollen und verminderten sich signifikant im Laufe der Immuntherapie.

Aus den Ergebnissen der dargestellten Arbeiten, die die unterschiedlichsten Aspekte des ICAM-1 darstellen, sowie aus den selbst erhaltenen Resultaten kann gefolgert werden, daß es sich um einen geeigneten Parameter zur Kontrolle des Therapieeffektes einer spezifischen Immuntherapie handelt. Bei den eigenen untersuchten Allergikern fand sich in der Gräser/Roggen- und Milbengruppe vor Therapiebeginn ein signifikant höheres sICAM-1 als bei den gesunden Kontrollpersonen, während die Werte der Frühblüher mit denen der Kontrollen vergleichbar waren. Unter der sublingualen Immuntherapie zeigte sich nach zweijähriger Durchführung sowohl bei den Gräserallergikern, wie bereits Passalacqua für die SIT feststellen konnte, als auch bei der Milbengruppe eine signifikante Abnahme des sICAM-1²⁷⁵. Die Frühblüherallergiker verzeichneten unter beiden Formen der spezifischen Immuntherapie einen nicht signifikanten leichten Anstieg der Plasmaspiegel des sICAM-1. Möglicherweise ist diese Tatsache durch den im Vergleich zu den Gräser- und Milbenallergikern deutlich niedrigeren Ausgangswert vor Therapie bedingt, so daß ein Behandlungseffekt nicht anhand des sICAM-1 gezeigt werden konnte. Bei der subkutanen Therapie stellte sich bei den Gräser- und Milbenallergikern eine nicht signifikante leichte Abnahme des sICAM-1 dar. Der sICAM-1 Plasmaspiegel war bei beiden Formen der SIT nach einer mindestens zweijährigen Behandlungsdauer vergleichbar.

Ein insgesamt dem sICAM-1 ähnlicher Verlauf konnte bei dem sIL-2R gesehen werden. Auch hier zeigten sich signifikante Abnahmen der Plasmaspiegel bei den Gräser- und Milbenallergikern, die mit einer SLIT behandelt worden sind. Bei den Frühblüherallergikern wurde keine Signifikanz erreicht. Bei der SCIT hatten die Verläufe des sIL-2R vergleichbare Formen. Eine signifikante Abnahme des sIL-2R im Plasma zeigten aber nur die Milbenallergiker. Bei der Betrachtung der nur nach den Therapieformen zugeordneten Allergiker wurden sowohl bei der SLIT als auch bei der SCIT signifikante Abnahmen ermittelt. Die Plasmaspiegel vor Therapie waren zwar bei den Allergikern erhöht, erreichten aber keine Signifikanz gegenüber den gesunden Kontrollen.

Von einigen Autoren wird der sIL-2R als ein Aktivierungsmarker für T-Lymphozyten betrachtet²⁷⁹. Der sIL-2R ist nicht nur bei Allergien in einer höheren Konzentration im Plasma vorzufinden, sondern korreliert auch besser mit dem Schweregrad von Graft versus Host Reaktionen als viele andere Mediatoren der immunologischen Reaktion²⁸⁰. Weiterhin ist er auch bei verschiedenen Neoplasien und Autoimmunerkrankungen sowie bei Infektionskrankheiten erhöht. Das IL-2 selbst, das ein potenter T-Zellstimulator ist, besitzt die Fähigkeit bei gleichzeitiger Stimulation des TCR über eine vermehrte Expression von mRNA bestimmter Liganden und Rezeptoren eine Apoptose dieser T-Lymphozyten auszulösen²⁸¹.

Ohashi et al haben in einer Studie zur Immuntherapie bei saisonaler allergischer Rhinitis, wie in der hier präsentierten Arbeit, keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kontrollen und den Allergikern vor Behandlungsbeginn feststellen können²⁷⁷. Bei den Allergikern, die gut auf die SIT ansprachen, zeigte sich sowohl beim sIL-2R als auch beim sICAM-1 ein verminderter Anstieg während der Pollensaison. In einer anderen Studie zur Untersuchung der durch *Dermatophagoides farinae* ausgelösten perennialen allergischen Rhinitis erkannten Ohashi et al eine Abnahme des sIL-2R sowie eine Zunahme des IgG₄ in den ersten drei Jahren, die mit der klinischen Verbesserung korrelierten²⁸². Nach 5 und 10 Jahren SIT verminderten sich sICAM-1, IgE_{spez.} und IL-4 signifikant. In der nicht therapierten Gruppe waren innerhalb von 10 Jahren keine Unterschiede beim IgE_{spez.}, IgG₄, sICAM-1, sIL-2R, sVCAM-1 und IL-4 festzustellen. In zwei weiteren Arbeiten konnte der Autor genau wie die Beobachtung an den eigenen Patienten zeigen, daß eine negative Korrelation zwischen Therapiedauer bei der saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis und dem sIL-2R Anstieg während der Saison vorliegt^{279; 283}. Beim Vergleich der Ausgangswerte des sIL-2R war ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten und den gesunden Kontrollen zu verzeichnen²⁷⁹. Tsai et al stellten bei der Untersuchung von asthmatischen Hausstaubmilbenallergikern gegenüber Gesunden einen signifikant höheren Serumspiegel an IL-2 und sIL-2R fest, der sich nach drei Jahren Hyposensibilisierung normalisierte²⁸⁴. Bei Kindern mit einer akuten Asthmaexazerbation erkannten Shi et al signifikant höhere Werte beim sIL-2R und IgE als bei gesunden Vergleichspersonen, wobei der sIL-2R bei Remission im Gegensatz zum IgE wieder abnahm²⁸⁵. Die eigenen Beobachtungen und die Ergebnisse der dargestellten Studien sind im Hinblick auf den im Plasma gelösten sIL-2R in ihrer Aussage vergleichbar. Die erhöhten sIL-2R Plasmaspiegel der Allergiker erreichten in den meisten Arbeiten, wie auch in der selbst durchgeführten Beobachtungsstudie, keine Signifikanz gegenüber den Kontrollpersonen. Die mit der Therapiedauer korrelierte beschriebene Abnahme des sIL-2R konnte anhand der eigenen Meßwerte nachvollzogen werden.

Die Untersuchungen des sVCAM-1 wurden nur an insgesamt 80 Proben durchgeführt. Aufgrund der Tatsache, daß sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Allergikern und den gesunden Kontrollen zeigte, wurde im Hinblick auf die eingeschränkten finanziellen Mittel auf die weitere Bestimmung verzichtet, obgleich einige Arbeiten eine Bedeutung bei der Diagnostik von allergischen Erkrankungen demonstrieren konnten. So erkannten Jung et al eine signifikant stärkere VCAM-1 Expression in gesund erscheinender Haut bei atopischer Dermatitis²⁷². Montefort et al konnten bei der perennialen allergischen Rhinitis sowohl für ICAM-1 als auch für VCAM-1 eine signifikant vermehrte Expression auf dem Endothel der

Mukosa nachweisen²⁸⁶. Ebenfalls in einer Arbeit zur perennialen allergischen Rhinitis mit einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren konnten Ohashi et al, im Gegensatz zu vielen anderen Plasmaproteinen, beim sVCAM-1 keine Veränderung feststellen²⁸².

Die Effektivität der sublingualen Immuntherapie wurde in verschiedenen Studien vor allem anhand der Besserung der Klinik, des Medikamentenverbrauchs sowie des IgE_{spez.} und IgG₄ ermittelt. In einer an Graspollenallergikern durchgeführten Arbeit konnten Fanta et al bei den sublingual therapierten Patienten einen Anstieg des IgE_{spez.} und IgG₄ sowie eine verminderte in vitro Proliferation der Lymphozyten bei Stimulation mit Gräserallergenen nachweisen²⁸⁷. Bousquet et al zeigten ebenfalls, daß die SLIT bei Milbenallergikern mit Asthma zu einem Anstieg des IgE_{spez.} und des IgG₄ geführt hat²⁸⁸. Weiterhin kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Atemfunktion und einer Verminderung des Asthmascores am Tag. Obwohl in der Studie von La Rosa et al das IgG₄ und die Schwelle bei der konjunktivalen Allergenprovokation anstieg, blieb der Medikamentenverbrauch gegenüber der Plazebogruppe unverändert²⁸⁹. Ambrosio et al und Vourdas et al konnten in ihren Studien zur SLIT keine Änderung des IgE_{spez.} und des IgG₄ feststellen^{229; 290}. Während bei beiden Arbeiten eine Besserung der klinischen Symptomatik gezeigt werden konnte, verminderte sich nur bei der ersteren der Medikamentenverbrauch in der Zeit der Saison. Passalacqua et al haben unter SLIT eine signifikante Verminderung des Medikamentenbedarfs und eine Verbesserung der Symptomatik sowie eine Reduktion der eosinophilen und neutrophilen Granulozyten nach Allergenstimulation gesehen²⁹¹. In einer an Gräserpollenallergikern durchgeführten SLIT Studie fanden Clavel et al einen geringeren Medikamentenverbrauch in der Therapiegruppe sowie nur einen Asthmaanfall im Vergleich zu acht in der Plazebogruppe²⁹². Unter der Behandlung kam es zu einem Anstieg des IgG₄. Guez et al zeigten in ihrer Arbeit, daß sich sowohl in der sublingualen Therapiegruppe als auch in der Plazebogruppe der Medikamentenbedarf verminderte und das Wohlbefinden zunahm²⁹³. Das IgE_{spez.} stieg nur bei den aktiv behandelten Allergikern, während beim IgG₄ keine signifikante Änderung zu den Ausgangswerten festgestellt werden konnte. Bei Purello et al war zwischen der SLIT und Plazebogruppe im Hinblick auf IgE_{spez.} und IgG₄ kein Unterschied festzustellen, obgleich es zu einem Anstieg des IgE_{spez.} in beiden Gruppen kam²⁹⁴. Der Symptom- und Medikamentenscore konnte durch die erfolgreiche sublinguale Immuntherapie vermindert werden.

In zwei Studien wurde die subkutane Immuntherapie mit der sublingualen verglichen. Bernardis et al war es nur bei der SCIT möglich, eine Änderung der Immunglobuline IgE_{spez.} und IgG₄ sowie der Hautreaktivität festzustellen²⁹⁵. Die Schwelle des nasalen Provokations-

tests erhöhte sich bei beiden Therapieverfahren, jedoch signifikant deutlicher bei der SLIT. Im Hinblick auf die Nebenwirkungen standen vier Fälle bei SCIT keinem bei SLIT gegenüber. Während die SCIT sowohl bei der Rhinitis als auch beim Asthma in der Studie von Mungan et al klinischen Erfolg zeigte, konnte die SLIT diesen nur bei der Rhinitis vorweisen²⁹⁶. Der Medikamentenbedarf reduzierte sich bei beiden Therapieformen im Vergleich zur Placebogruppe. Das IgE_{spez.} blieb, im Gegensatz zum IgG₄, das bei den aktiv behandelten Allergikern signifikant anstieg, unverändert.

Die Nebenwirkungen bei den bis jetzt zur SLIT durchgeführten Studien waren sehr selten und häufig nur von milder lokaler Natur. Ambrosio et al, Bernardis et al, Purello et al und Passalacqua et al hatten bei der SLIT nach ihren Therapieschemata keine unerwünschten Begleiterscheinungen festgestellt^{229; 295; 294; 291; 297}. Mit der Placebogruppe vergleichbare unerwünschte Effekte erkannten Guez et al, Bousquet et al und Clavel et al^{293; 288; 292}. Nur wenige kleine lokale Nebenwirkungen traten in den Arbeiten von Hirsch et al, Vourdas et al und Hordijk et al auf^{298; 290; 299}. In einer Arbeit zur Sicherheit der sublingualen Immuntherapie bei Kindern haben Di Rienzo et al insgesamt 96000 Einzeldosen an insgesamt 268 Kinder im Alter zwischen 2 und 15 Jahren appliziert³⁰⁰. Dabei traten nur irrelevante lokale und insgesamt 8 systemische Nebenwirkungen auf, von denen 7 ohne Therapie sistierten und bei einer mittels oraler Antihistaminika die urtikarielle Reaktion beherrscht werden konnte. In der von Andre et al durchgeführten Metaanalyse von insgesamt 8 europäischen Studien zur SLIT zeigte sich, daß unter der Therapie kleinere Nebenwirkungen, wie Juckreiz im Mund, häufiger waren³⁰¹. Allerdings unterblieben schwerwiegende unerwünschte Effekte oder lebensbedrohliche Zustände bei der Einhaltung des Therapieregimes.

Das verminderte Auftreten von unangenehmen Begleiterscheinungen ist neben der bequemen Art und Weise der Applikation einer der wesentlichen Vorteile der sublingualen Immuntherapie. Durch die selbständige Medikamenteneinnahme und die damit verbundene Reduktion der Arztkonsultationen vergrößert sich zudem die Freiheit des Patienten²⁹⁷.

6 Zusammenfassung

Im letzten Jahrhundert haben die allergischen Erkrankungen in Europa dramatisch zugenommen. Auch wenn die Ursachen hierfür noch nicht im Einzelnen geklärt werden konnten, besteht ein ständiger Bedarf nach einer Verbesserung der Behandlungsverfahren. Die spezifische Immuntherapie, die häufig mit einer Pharmakotherapie kombiniert wird, ist die zum jetzigen Zeitpunkt einzige Therapieform, die den natürlichen Verlauf von Allergien kausal beeinflussen kann. Neben der klassischen Methode der subkutanen Allergenapplikation wird nach alternativen Wegen gesucht. Einer davon ist die sublinguale Immuntherapie, deren Effekte in der vorliegenden Arbeit anhand verschiedener Plasmaproteine untersucht worden sind. Hierzu wurden solche ausgewählt, die bereits in Verlaufsuntersuchungen zur spezifischen Immuntherapie Veränderungen zeigten und deren Effektivität demonstrieren sollten.

Im Rahmen der durchgeführten Messungen wurden insgesamt 307 Plasmaproben (62 Frühblüher-, 152 Gräser/Roggen-, 93 Milbenproben) von 133 Allergikern untersucht. Das Durchschnittsalter lag bei 12 Jahren. Die Kontrollgruppe bildeten 42 gesunde Personen gleichen Alters. Wie bereits aus den Fallzahlen zu erkennen ist, sind sowohl die Patienten- als auch die Kontrollgruppe im Vergleich zu den meisten publizierten Studien zur sublingualen Immuntherapie außerordentlich groß.

Mittels ELISA wurden verschiedene Plasmaproteine wie sICAM-1, sIL-2R, sE-Selektin, IL-12, sVCAM-1 und IgG₄, die in unmittelbarem Zusammenhang mit allergischen Erkrankungen stehen, untersucht. Bei T-Lymphozyten von einigen Allergikern und Kontrollen wurde ein ELISPOT durchgeführt, um die Sekretion von IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5 und IL-10 zu erforschen.

Die unbehandelten Allergiker zeigten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen signifikant höhere Plasmaspiegel beim sICAM-1 und sE-Selektin. Obwohl beim sIL-2R die Patienten, unabhängig vom auslösenden Allergen, höhere Werte als die Kontrollen aufwiesen, war der Unterschied nicht signifikant. Im Laufe der Desensibilisierung kam es jedoch zu einer signifikanten Abnahme des sIL-2R. Ähnliches konnte für das sICAM-1 und sE-Selektin beobachtet werden. Bei der getrennten Betrachtung der Patienten entsprechend des auslösenden Allergens war eine signifikante Verminderung des sICAM-1 und sIL-2R im Plasma von Gräser/Roggen- und Milbenallergikern zu erkennen. Beim IL-12 kam es initial zu einer leichten Abnahme des Plasmaspiegels, aus der nach zweijähriger Therapiedauer eine leichte Zunahme wurde. Die sVCAM-1 Plasmaspiegel waren bei Allergikern und Gesunden vergleichbar. Sie wurden nicht zur Beurteilung des Therapieverlaufs herangezogen.

Anhand der untersuchten Plasmaproteine konnte ein immunologischer Effekt der sublingualen Immuntherapie demonstriert werden. Somit besteht neben der klinischen Überwachung der Therapie ein ergänzendes objektives Verfahren. Es ist anzumerken, daß in Abhängigkeit vom auslösenden Allergen ein teilweise unterschiedliches Ansprechen auf die Behandlung im Hinblick auf die gemessenen Proteine im Plasma festgestellt wurde. Als besonders geeignet zur Verlaufskontrolle erwiesen sich der sIL-2R und das sICAM-1.

Auch bei der Untersuchung der T-Zellen im ELISPOT konnte eine Rekonstitution des Th₁-Th₂-Gleichgewichts durch die SLIT gezeigt werden.

Limitierend zu allen Messungen muß gesagt werden, daß über den Therapieverlauf eines einzelnen Patienten nur sehr eingeschränkt Aussagen gemacht werden können und ein frühzeitiges Abschätzen des Ansprechens auf die Therapie nicht möglich ist.

Anhang

Gesamtübersicht

Tab. 4: Meßwerte aller untersuchten Patienten und Kontrollpersonen

Nr.	Initialen	Alter	Allergieart	Therapie	Therapiedauer	sICAM [ng/ml]	sIL-2R [U/ml]	sELAM [ng/ml]	IL-12 [pg/ml]	sVCAM [ng/ml]	IgG4Klasse
1	S.C.	7,11	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	2542,1	550,7	330,3	285,3	2047,2	neg.
2	S.C.	13,19	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	740,1	591,4	321,2	1706,2	1625,9	neg.
3	P.S.	5,02	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	2790,0	585,0	344,8	368,3	2033,7	grenzwertig
4	R.K.	6,33	Milbe	keine IT	vor Therapie	1822,1	817,0	108,2	16,2	1465,1	neg.
6	K.P.	12,88	Milbe	keine IT	vor Therapie	535,5	581,7	327,9	112,9	2146,2	schwach pos.
7	S.P.	8,72	Milbe	keine IT	vor Therapie	1003,7	240,1	208,8	2089,3	1636,9	neg.
8	H.M.	9,99	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	1531,0	481,8	250,0	9,5	1610,7	schwach pos.
9	B.I.	5,68	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	594,5	601,1	286,4	2023,7	1587,8	neg.
10	M.M.	11,28	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	991,9	481,8	183,8	55,4	2001,5	neg.
11	B.A.	8,36	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	496,2	275,6	227,0	16,3	1077,7	neg.
13	J.M.	14,80	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	513,7	451,5	321,8	2016,6	1849,7	schwach pos.
14	M.A.	8,79	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	586,6	333,6	249,6	92,4	1814,6	schwach pos.
15	L.N.	7,99	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	2717,2	414,1	189,6	75,9	1729,1	neg.
16	M.S.	8,68	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	1088,3	233,7	180,5	1840,2	1654,7	grenzwertig
17	S.D.	14,15	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	1210,3	436,7	148,7	327,4	1618,3	neg.
18	S.K.	8,50	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	732,2	507,6	144,7	156,8	1372,9	stark pos.
19	M.K.	11,39	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	3039,9	784,8	105,5	92,7	1848,4	neg.
20	S.C.	14,78	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	433,2	414,1	77,9	62,2	1092,0	stark pos.
21	W.M.	7,22	Milbe	keine IT	vor Therapie	563,0	834,8	133,2	168,2	1500,7	neg.
22	W.J.	8,71	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	494,2	554,1	85,0	99,0	1175,0	neg.
23	M.S.	8,38	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	805,3	758,6	223,3	228,1	1208,8	neg.
24	R.S.	19,01	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	704,7	439,8	92,7	57,7	1182,6	stark pos.
25	H.R.	7,07	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	850,3	762,1	112,0	74,5	1914,4	neg.
26	H.M.	12,35	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	1261,4	990,8	161,2	32,0	1405,1	neg.
27	V.S.	6,65	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	403,7	484,8	225,7	393,0	1456,7	neg.
28	W.S.	11,75	Milbe	keine IT	vor Therapie	472,5	502,1	197,7	23,6	1730,8	neg.
29	W.A.	13,29	Milbe	keine IT	vor Therapie	993,9	453,6	135,2	275,6	776,5	neg.
31	K.D.	10,65	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	431,2	838,3	223,6	1823,5	2065,8	stark pos.
32	M.H.	13,25	Milbe	keine IT	vor Therapie	688,9	692,8	130,9	1993,6	1512,5	neg.
33	G.	11,93	Milbe	keine IT	vor Therapie	376,1	450,2	142,7	172,5	1020,1	neg.
34	Z.J.	5,17	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	1379,0	634,6	136,4	947,4	1570,1	neg.
35	W.C.	8,61	Milbe	keine IT	vor Therapie	1469,3	675,4	216,9	2197,3	1659,3	neg.
36	P.A.	11,41	Milbe	keine IT	vor Therapie	1557,8	699,7	233,8	75,2	1424,5	neg.
37	S.S.	10,45	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	1164,6	973,5	91,0	143,0	963,5	neg.
38	H.A.	11,16	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	1031,3	873,0	167,3	63,9	1333,2	pos.
40	S.T.	14,58	Milbe	keine IT	vor Therapie	590,6	741,3	139,0	176,8	1533,7	neg.
43	K.A.	6,47	Milbe	keine IT	vor Therapie	189,0	741,3	356,3	1221,7	2518,4	neg.
44	K.J.	11,21	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	164,7	401,6	220,8	252,5	871,2	neg.
45	B.P.	16,04	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	249,8	949,2	98,9	138,4	1555,7	neg.
46	K.M.	5,64	Milbe	keine IT	vor Therapie	234,2	2349,3	184,7	234,1	1621,7	neg.
47	S.A.	13,89	Milbe	keine IT	vor Therapie	394,3	328,3	184,2	255,3	1193,6	neg.
48	M.C.	8,68	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	361,0	1521,0	279,3	49,6	1463,5	schwach pos.
49	S.S.	15,78	Kontrolle	keine	-	625,0	547,2	271,4	214,7	1474,5	-
50	K.K.	8,54	Kontrolle	keine	-	977,6	893,7	324,5	1830,1	1207,1	-
51	W.M.	10,07	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	152,5	755,1	162,4	151,2	1664,8	neg.
52	S.K.	15,78	Kontrolle	keine	-	567,7	471,0	204,2	851,3	1307,8	-
53	P.F.	8,55	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	216,8	786,3	150,7	44,2	1774,8	neg.
54	M.L.	13,83	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	417,2	607,5	239,1	22,9	1519,3	neg.
56	Z.G.	16,13	Kontrolle	keine	-	642,4	339,3	139,7	61,8	1051,4	-
57	S.E.	14,01	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	265,4	429,4	122,1	30,0	1829,8	neg.
58	F.A.	14,70	Kontrolle	keine	-	642,1	383,4	118,6	1541,6	1944,0	-
59	R.R.	16,85	Milbe	keine IT	vor Therapie	430,4	373,9	182,8	1376,7	1167,3	neg.

Nr.	Initialen	Alter	Allergieart	Therapie	Therapiedauer	sICAM [ng/ml]	sIL-2R [U/ml]	sELAM [ng/ml]	IL-12 [pg/ml]	sVCAM [ng/ml]	IgG4Klasse
61	W.T.	6,99	Kontrolle	keine	-	517,3	723,5	59,6	135,6	2394,1	-
62	S.C.	6,24	Milbe	keine IT	vor Therapie	1239,9	939,5	241,2	91,7	1733,3	neg.
63	H.L.	17,53	Kontrolle	keine	-	385,3	291,7	8,4	7,5	1469,4	-
64	Z.C.	6,19	Kontrolle	keine	-	764,0	430,3	209,5	177,9	1409,3	-
65	R.S.	5,58	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	1345,9	665,5	82,8	88,9	1490,5	neg.
67	P.S.	10,38	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	1040,1	465,7	120,9	145,2	2120,8	neg.
68	H.S.	14,45	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	124,7	581,7	153,9	1438,7	2224,0	neg.
70	K.J.	15,86	Kontrolle	keine	-	1500,5	607,5	337,4	1984,2	2156,3	neg.
71	S.C.	11,05	Kontrolle	keine	-	380,1	381,9	97,0	1226,2	2499,8	-
72	S.F.	5,73	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	253,3	536,6	136,9	197,7	377,2	neg.
73	S.T.	5,99	Milbe	keine IT	vor Therapie	654,5	836,3	96,7	60,1	2117,4	neg.
75	G.H.	16,95	Kontrolle	keine	-	194,2	520,5	195,4	19,9	1444,0	-
77	H.S.	7,52	Frühblüher	SLIT	1 Jahr	308,8	446,4	82,2	483,7	2019,3	neg.
78	S.K.	8,99	Kontrolle	keine	-	442,6	839,6	176,8	108,3	1419,5	-
79	D.S.	8,98	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	440,9	614,0	92,3	53,9	979,5	neg.
80	D.A.	11,61	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	447,9	952,4	178,4	96,8	56,9	schwach pos.
83	S.A.	11,05	Kontrolle	keine	-	147,5	662,3	81,2	323,8	-	-
84	Z.S.	9,38	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	239,2	446,4	37,2	445,6	-	neg.
85	S.M.	11,26	Kontrolle	keine	-	231,7	427,0	120,8	1925,3	-	-
86	R.K.	26,95	Kontrolle	keine	-	121,9	349,7	23,2	380,1	-	neg.
87	W.D.	12,36	Kontrolle	keine	-	623,0	791,2	190,6	65,6	-	-
89	K.M.	5,87	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	1378,3	1216,6	202,2	102,6	-	neg.
90	W.B.	8,83	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	1134,6	375,5	256,3	2045,2	-	grenzwertig
91	G.R.	8,05	Kontrolle	keine	-	934,4	643,0	112,1	47,9	-	-
95	S.C.	8,33	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	729,8	578,5	132,4	24,3	-	neg.
96	S.R.	10,88	Milbe	keine IT	vor Therapie	1750,0	398,0	204,0	294,0	-	neg.
97	W.R.	6,20	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	1498,7	388,4	287,8	330,7	-	neg.
98	G.F.	9,21	Milbe	keine IT	vor Therapie	460,4	955,6	260,8	414,5	-	neg.
99	H.B.	36,23	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	379,2	414,1	175,5	112,6	-	pos.
100	H.F.	7,88	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	922,4	555,9	158,5	1071,3	-	neg.
101	L.R.	8,99	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	1491,2	410,9	52,7	171,0	-	pos.
102	W.C.	5,54	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	1760,5	639,7	195,7	544,2	-	neg.
103	S.R.	15,09	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	1435,5	681,6	296,5	1949,7	-	neg.
105	K.F.	11,36	Milbe	keine IT	vor Therapie	150,5	543,1	188,8	120,5	-	neg.
106	J.N.	24,87	Kontrolle	keine	-	263,3	220,8	55,1	46,2	-	-
107	S.M.	10,01	Kontrolle	keine	-	994,6	443,1	111,5	57,6	-	-
108	B.M.	9,09	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	805,0	439,9	99,4	16,7	-	neg.
109	C.S.	15,60	Kontrolle	keine	-	663,6	385,1	61,9	57,9	-	-
110	M.Z.	9,44	Kontrolle	keine	-	461,9	401,3	600,0	2227,4	-	neg.
111	S.M.	11,09	Kontrolle	keine	-	356,6	320,7	114,2	102,0	-	-
112	M.P.	9,65	Kontrolle	keine	-	624,5	620,4	94,0	88,3	-	-
113	S.S.	12,31	Kontrolle	keine	-	487,5	1629,2	92,2	1842,5	-	-
114	B.A.	14,67	Kontrolle	keine	-	198,6	288,4	54,2	107,4	-	neg.
115	R.P.	14,80	Kontrolle	keine	-	750,9	359,4	120,8	408,1	-	-
116	P.C.	14,80	Kontrolle	keine	-	412,3	407,7	154,1	542,4	-	-
117	S.S.	7,83	Kontrolle	keine	-	489,0	388,4	105,9	166,0	-	-
118	B.A.	6,42	Kontrolle	keine	-	1235,4	655,9	116,0	31,6	-	-
119	Z.M.	9,23	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	1721,4	2686,3	124,9	114,0	-	neg.
120	S.N.	19,98	Kontrolle	keine	-	1522,8	465,7	66,7	1216,1	-	-
121	L.F.	8,95	Milbe	keine IT	vor Therapie	1687,2	753,5	166,5	219,1	-	neg.
122	K.B.	13,56	Kontrolle	keine	-	489,7	248,6	160,6	77,8	-	-
123	K.C.	13,90	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	858,1	392,9	200,0	246,9	-	neg.
124	G.T.	9,27	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	1114,7	248,6	95,6	79,1	-	neg.
125	T.G.	45,63	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	1161,2	401,3	112,9	27,3	-	neg.
126	A.C.	11,16	Kontrolle	keine	-	483,7	375,9	315,3	2092,6	-	-
127	H.S.	11,99	Milbe	keine IT	vor Therapie	898,7	231,6	212,6	243,3	-	neg.
129	V.D.	9,00	Kontrolle	keine	-	628,4	562,7	165,5	414,5	-	-
130	R.S.	15,70	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	1313,7	507,4	772,9	2010,2	-	neg.
131	S.N.	5,85	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	859,8	231,6	150,0	70,7	-	neg.
134	S.C.	13,96	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	609,9	206,2	289,9	2205,0	1448,2	neg.
135	K.J.	11,69	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	890,8	255,0	159,0	53,1	-	neg.
138	A.H.	10,41	Kontrolle	keine	-	1118,9	201,9	232,7	44,5	-	-

Nr.	Initialen	Alter	Allergieart	Therapie	Therapiedauer	sICAM [ng/ml]	sIL-2R [U/ml]	sELAM [ng/ml]	IL-12 [pg/ml]	sVCAM [ng/ml]	IgG4Klasse
139	M.S.	9,08	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	854,7	129,8	43,9	457,2	-	stark pos.
140	B.F.	12,48	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	1445,8	719,5	85,5	85,2	-	neg.
141	S.T.	15,24	Milbe	SLIT	1 Jahr	967,3	350,4	137,8	261,0	-	neg.
142	J.M.	15,63	Frühblüher	SCIT	1 Jahr	1101,1	401,3	209,8	498,0	-	pos.
143	H.S.	8,84	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	941,9	346,2	119,3	143,2	-	neg.
144	M.M.	12,15	Frühblüher	SLIT	1 Jahr	1687,2	422,6	119,6	71,7	-	neg.
145	W.C.	9,32	Milbe	SLIT	1 Jahr	678,5	271,2	106,6	653,5	-	neg.
146	R.B.	9,83	Kontrolle	keine	-	800,5	583,8	177,7	1957,1	-	-
147	K.M.	15,43	Kontrolle	keine	-	1146,0	630,4	116,5	51,9	-	-
149	L.C.	6,47	Milbe	keine IT	vor Therapie	1278,1	460,7	110,4	55,9	-	neg.
151	R.K.	7,25	Milbe	SLIT	1 Jahr	922,4	804,4	92,5	93,1	1039,6	neg.
152	W.A.	14,11	Milbe	SCIT	1 Jahr	727,6	291,0	86,4	370,2	-	schwach pos.
153	H.M.	14,52	Milbe	keine IT	vor Therapie	831,0	600,7	88,1	582,7	-	neg.
154	K.T.	9,59	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	841,1	354,7	158,1	181,7	-	neg.
156	H.D.	12,98	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	1028,3	651,6	43,9	867,4	-	neg.
158	M.A.	9,82	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	794,5	231,6	195,5	1950,8	-	neg.
159	H.A.	11,97	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	1310,3	405,6	120,4	10,1	-	neg.
161	S.C.	15,72	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	525,5	201,9	44,0	531,7	-	stark pos.
162	H.M.	11,00	Gräser/Roggen	SCIT	1 Jahr	591,4	431,0	300,5	960,2	-	stark pos.
163	A.E.	10,83	Kontrolle	keine	-	713,2	626,2	129,1	66,4	-	-
164	B.P.	11,00	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	773,7	706,8	370,5	1581,6	-	neg.
165	K.S.	6,17	Milbe	keine IT	vor Therapie	757,4	448,0	192,0	2336,5	-	neg.
166	M.C.	10,02	Milbe	keine IT	vor Therapie	478,2	314,4	81,4	1488,6	-	neg.
167	H.K.	26,07	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	678,3	257,1	64,6	76,6	-	neg.
168	B.A.	9,38	Frühblüher	SLIT	1 Jahr	762,9	274,1	89,2	58,9	-	neg.
169	K.P.	13,92	Milbe	SCIT	1 Jahr	764,4	295,3	330,6	374,5	-	pos.
171	K.C.	14,58	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	395,4	230,0	143,3	53,7	-	schwach pos.
172	M.C.	9,45	Frühblüher	SCIT	1 Jahr	447,1	481,9	182,3	34,4	-	neg.
174	W.M.	10,52	Kontrolle	keine	-	652,7	218,9	179,3	687,3	-	-
175	P.A.	12,34	Milbe	SCIT	1 Jahr	381,2	371,6	214,7	40,2	-	neg.
178	S.R.	9,85	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	464,2	282,6	151,5	44,1	-	grenzwertig
180	M.B.	6,77	Milbe	keine IT	vor Therapie	738,8	528,6	1006,1	1950,0	-	neg.
181	R.S.	6,10	Milbe	keine IT	vor Therapie	641,9	460,7	105,9	23,6	-	neg.
182	S.E.	43,25	Frühblüher	SCIT	1 Jahr	1202,0	443,8	408,5	2279,0	-	neg.
184	B.I.	6,81	Frühblüher	SLIT	1 Jahr	606,2	354,7	70,8	400,3	-	stark pos.
185	W.S.	12,78	Milbe	SLIT	1 Jahr	516,5	382,8	211,4	51,1	-	neg.
186	S.D.	15,24	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	331,6	244,4	155,7	265,3	-	neg.
187	S.S.	11,43	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	470,4	291,0	132,8	39,2	-	neg.
188	H.R.	8,13	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	442,5	312,2	152,2	24,2	-	neg.
189	E.R.	10,54	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	625,6	316,5	148,5	73,3	-	neg.
190	K.D.	11,69	Gräser/Roggen	SCIT	1 Jahr	319,1	392,9	179,6	1122,7	-	stark pos.
191	S.T.	6,94	Milbe	SLIT	1 Jahr	352,4	565,0	127,9	113,8	-	schwach pos.
192	G.R.	7,32	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	561,2	605,0	189,5	372,5	-	neg.
193	R.N.	11,60	Milbe	SLIT	1 Jahr	425,4	392,9	194,8	161,0	-	grenzwertig
195	S.K.	9,68	Gräser/Roggen	SCIT	1 Jahr	414,6	282,6	88,7	105,4	-	stark pos.
196	W.D.	14,26	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	579,0	278,3	150,5	10,3	-	neg.
197	P.F.	16,74	Kontrolle	keine	-	353,3	341,9	124,6	35,7	-	-
199	S.P.	9,80	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	402,9	168,0	135,3	714,0	-	neg.
200	S.A.	10,28	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	472,0	295,3	154,0	351,6	-	pos.
201	K.F.	9,94	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	846,3	263,0	79,6	52,8	-	neg.
202	N.S.	11,83	Kontrolle	keine	-	553,1	283,8	80,0	40,9	-	-
203	M.S.	8,81	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	684,8	658,1	225,2	16,9	-	neg.
204	B.B.	8,20	Milbe	SLIT	1 Jahr	912,9	1306,1	262,0	29,6	-	neg.
206	W.J.	9,60	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	783,3	568,0	126,6	218,7	-	neg.
207	B.A.	13,89	Milbe	keine IT	vor Therapie	543,6	398,2	91,4	50,8	-	neg.
208	M.S.	8,39	Frühblüher	SLIT	1 Jahr	788,4	502,1	139,5	44,7	-	neg.
210	B.M.	10,99	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	334,4	346,2	165,4	9,7	-	neg.
211	S.G.	15,43	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	436,5	301,2	184,8	107,8	-	neg.
212	S.C.	14,52	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	212,0	321,9	198,2	2092,8	-	neg.
213	B.F.	13,04	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	526,3	616,5	91,6	138,2	-	neg.
214	B.K.	14,90	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	810,1	342,7	107,9	51,5	-	schwach pos.
215	B.J.	6,98	Frühblüher	SLIT	1 Jahr	459,6	502,1	112,6	747,7	-	neg.

Nr.	Initialen	Alter	Allergieart	Therapie	Therapiedauer	sICAM [ng/ml]	sIL-2R [U/ml]	sELAM [ng/ml]	IL-12 [pg/ml]	sVCAM [ng/ml]	IgG4Klasse
218	W.T.	12,61	Milbe	keine IT	vor Therapie	412,6	568,0	131,3	26,5	-	neg.
220	S.D.	10,32	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	185,9	439,8	102,1	31,9	-	neg.
222	L.R.	9,80	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	462,5	193,7	106,4	37,6	-	neg.
223	N.C.	7,31	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	847,8	886,8	192,7	61,9	-	schwach pos.
224	P.C.	6,93	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	655,1	342,7	139,9	146,5	-	grenzwertig
225	W.C.	6,42	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	254,4	711,8	258,6	1110,3	-	neg.
226	S.R.	15,92	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	774,6	308,1	72,2	40,5	-	neg.
228	L.N.	9,43	Gräser/Roggen	SCIT	1 Jahr	529,2	315,0	177,1	62,5	-	stark pos.
231	H.S.	12,27	Milbe	SLIT	1 Jahr	446,6	1486,3	150,9	8,7	-	schwach pos.
232	W.R.	7,14	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	491,5	824,4	353,1	147,1	-	neg.
233	A.R.	9,60	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	669,6	741,3	371,7	27,7	-	neg.
234	F.C.	10,33	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	403,9	592,3	151,2	77,6	-	neg.
236	B.D.	9,62	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	563,2	457,1	183,9	26,1	-	neg.
237	S.F.	6,90	Frühblüher	SLIT	1 Jahr	449,5	263,0	126,2	11,9	-	neg.
238	K.S.	9,80	Milbe	SLIT	1 Jahr	588,5	1084,3	155,8	12,5	-	neg.
239	M.H.	14,72	Milbe	SLIT	1 Jahr	450,2	574,9	66,1	927,3	-	neg.
240	H.A.	13,07	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	637,8	429,3	90,9	139,3	-	schwach pos.
241	D.S.	10,13	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	1219,0	2463,1	368,7	-	-	neg.
242	Z.M.	10,19	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	763,6	577,6	131,1	-	-	neg.
243	B.S.	13,16	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	791,5	299,7	68,3	-	-	neg.
244	S.A.	8,17	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	1073,9	485,0	130,9	-	-	neg.
245	H.F.	5,87	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	954,4	505,9	181,2	-	-	neg.
246	S.J.	10,22	Milbe	keine IT	vor Therapie	1248,2	231,0	229,9	-	-	neg.
247	M.S.	7,08	Milbe	keine IT	vor Therapie	532,5	389,4	92,0	-	-	neg.
248	S.A.	15,32	Milbe	SLIT	1 Jahr	1001,3	225,0	169,7	-	-	neg.
249	D.B.	14,73	Milbe	SLIT	1 Jahr	391,4	275,8	134,8	-	-	neg.
250	P.A.	13,39	Milbe	SCIT	mind. 2 Jahre	631,7	268,3	144,8	-	-	schwach pos.
251	H.M.	11,73	Gräser/Roggen	SCIT	mind. 2 Jahre	1049,1	517,8	210,6	-	-	stark pos.
252	M.M.	13,03	Frühblüher	SLIT	mind. 2 Jahre	1388,6	323,6	165,1	-	-	neg.
253	Z.J.	6,78	Frühblüher	SLIT	1 Jahr	587,9	371,4	118,5	-	-	neg.
254	H.F.	9,08	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	1084,9	485,0	159,2	-	-	neg.
255	B.F.	13,46	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	713,1	383,4	77,3	-	-	neg.
256	R.R.	18,23	Milbe	SCIT	1 Jahr	1144,7	625,4	187,3	-	-	neg.
257	G.T.	10,36	Gräser/Roggen	SCIT	1 Jahr	979,1	359,5	183,7	-	-	stark pos.
258	K.C.	10,41	Frühblüher	SLIT	1 Jahr	689,2	222,0	119,1	-	-	neg.
260	H.J.	8,35	Milbe	keine IT	vor Therapie	1053,5	876,4	230,4	-	-	neg.
261	P.S.	6,83	Frühblüher	SLIT	1 Jahr	1057,9	476,0	237,7	-	-	neg.
262	T.G.	46,79	Frühblüher	SLIT	1 Jahr	621,5	222,0	112,0	-	-	neg.
263	M.A.	9,38	Milbe	keine IT	vor Therapie	1124,8	347,5	161,2	-	-	neg.
264	V.A.	30,55	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	721,1	272,8	169,4	-	-	neg.
265	V.S.	8,45	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	709,6	461,1	38,9	-	-	neg.
266	J.S.	13,29	Milbe	keine IT	vor Therapie	560,4	452,1	131,9	-	-	neg.
267	K.S.	7,08	Milbe	SLIT	1 Jahr	975,6	828,6	287,6	-	-	neg.
268	G.F.	10,61	Milbe	SCIT	1 Jahr	929,6	780,8	101,2	-	-	neg.
269	S.T.	17,08	Milbe	SLIT	mind. 2 Jahre	547,0	282,7	157,3	318,3	-	neg.
270	S.C.	7,77	Milbe	SLIT	1 Jahr	992,4	550,7	250,7	-	-	neg.
271	B.A.	10,82	Frühblüher	SLIT	mind. 2 Jahre	733,5	234,9	79,3	-	-	neg.
272	H.S.	12,02	Frühblüher	SLIT	1 Jahr	824,7	174,2	115,7	-	-	neg.
273	R.S.	6,94	Milbe	SLIT	1 Jahr	1069,0	347,5	247,4	-	-	neg.
274	S.D.	16,45	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	516,6	220,7	106,8	-	-	neg.
275	K.P.	14,85	Milbe	SCIT	mind. 2 Jahre	418,8	482,0	216,9	-	-	schwach pos.
276	H.K.	27,01	Frühblüher	SLIT	1 Jahr	467,0	317,6	97,2	-	-	neg.
277	K.M.	7,36	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	893,3	1241,0	167,7	-	-	neg.
278	D.A.	13,16	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	1041,1	482,0	233,7	-	-	neg.
279	H.S.	9,99	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	798,1	452,1	80,4	-	-	neg.
280	A.S.	15,39	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	445,4	646,3	33,1	-	-	stark pos.
281	S.R.	17,11	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	576,1	348,3	164,3	-	-	neg.
283	K.C.	15,47	Frühblüher	SLIT	1 Jahr	1197,1	416,2	37,6	-	-	stark pos.
284	H.D.	14,07	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	838,1	332,6	100,1	-	-	grenzwertig
285	E.R.	11,44	Frühblüher	SLIT	1 Jahr	689,3	502,9	102,7	-	-	neg.
287	M.B.	7,73	Milbe	SLIT	1 Jahr	456,2	228,0	156,8	-	-	neg.
288	S.F.	7,41	Frühblüher	SLIT	mind. 2 Jahre	1193,1	359,5	118,4	-	-	stark pos.

Nr.	Initialen	Alter	Allergieart	Therapie	Therapiedauer	sICAM [ng/ml]	sIL-2R [U/ml]	sELAM [ng/ml]	IL-12 [pg/ml]	sVCAM [ng/ml]	IgG4Klasse
289	H.S.	13,39	Milbe	SLIT	1 Jahr	569,2	296,7	127,4	-	-	neg.
290	R.S.	7,07	Milbe	SLIT	mind. 2 Jahre	801,9	467,0	90,6	-	-	neg.
291	H.B.	37,79	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	694,2	308,7	32,9	-	-	neg.
292	R.S.	21,07	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	526,8	326,6	44,0	-	-	pos.
293	W.B.	10,47	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	987,8	228,0	100,1	-	-	neg.
294	P.S.	12,14	Frühblüher	SLIT	1 Jahr	939,7	296,7	80,8	-	-	neg.
295	L.N.	12,13	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	1161,3	362,5	194,6	-	-	stark pos.
296	M.S.	11,01	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	835,0	370,3	224,1	-	-	neg.
297	H.M.	14,46	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	954,7	377,4	128,6	-	-	neg.
298	B.M.	10,69	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	742,3	174,2	46,4	-	-	neg.
299	S.C.	16,92	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	619,1	245,9	24,5	-	-	stark pos.
300	W.S.	14,28	Milbe	SLIT	mind. 2 Jahre	567,1	376,4	85,2	-	-	neg.
301	B.P.	17,98	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	892,9	434,2	61,2	-	-	neg.
302	S.R.	12,58	Milbe	SLIT	mind. 2 Jahre	287,1	248,9	81,5	-	-	stark pos.
303	S.A.	16,55	Milbe	SLIT	mind. 2 Jahre	353,7	294,4	128,7	308,9	-	neg.
304	M.C.	11,30	Milbe	SLIT	1 Jahr	723,3	225,0	99,5	-	-	neg.
305	R.S.	17,53	Gräser/Roggen	SCIT	mind. 2 Jahre	683,6	410,3	98,3	-	-	stark pos.
306	Z.S.	11,44	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	886,3	431,2	76,5	-	-	neg.
307	W.C.	11,01	Milbe	SLIT	mind. 2 Jahre	752,0	356,5	205,4	-	-	neg.
308	G.T.	11,57	Gräser/Roggen	SCIT	mind. 2 Jahre	732,2	499,9	95,7	-	-	stark pos.
309	L.F.	10,85	Milbe	SLIT	mind. 2 Jahre	597,9	571,6	232,9	-	-	neg.
312	M.C.	10,97	Frühblüher	SCIT	mind. 2 Jahre	973,2	834,6	220,7	-	-	neg.
313	H.F.	9,96	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	992,7	359,5	3,3	-	-	neg.
314	S.T.	8,51	Milbe	SLIT	mind. 2 Jahre	479,7	241,5	115,3	682,7	-	neg.
315	H.S.	9,89	Frühblüher	SLIT	mind. 2 Jahre	818,4	346,6	111,7	-	-	neg.
316	S.E.	17,78	Frühblüher	SCIT	mind. 2 Jahre	541,0	257,9	103,3	-	-	neg.
317	S.R.	11,41	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	745,4	254,9	146,6	-	-	neg.
318	H.S.	13,78	Milbe	SLIT	mind. 2 Jahre	637,9	382,0	213,0	-	-	neg.
319	K.M.	8,05	Milbe	SCIT	mind. 2 Jahre	952,0	422,2	202,3	-	-	neg.
320	P.C.	8,24	Gräser/Roggen	SLIT	1 Jahr	1116,7	371,4	58,8	-	-	neg.
321	M.A.	11,48	Frühblüher	SLIT	mind. 2 Jahre	861,8	122,5	270,7	-	-	neg.
323	S.E.	9,07	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	798,3	606,6	48,3	-	-	neg.
324	H.J.	9,27	Milbe	SLIT	1 Jahr	825,7	299,0	153,0	-	-	neg.
325	W.C.	7,71	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	804,7	720,5	171,0	-	-	neg.
326	U.S.	15,51	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	636,4	179,4	36,6	-	-	neg.
327	B.S.	14,49	Gräser/Roggen	SCIT	mind. 2 Jahre	719,0	310,4	167,7	-	-	grenzwertig
328	P.J.	13,99	Milbe	keine IT	vor Therapie	1309,4	116,8	288,6	-	-	schwach pos.
329	D.S.	11,29	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	756,3	458,5	238,2	-	-	schwach pos.
332	H.M.	15,13	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	867,0	264,8	41,6	-	-	neg.
333	R.K.	9,20	Milbe	SLIT	mind. 2 Jahre	663,0	458,5	34,4	-	-	neg.
334	H.C.	12,66	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	888,8	219,3	139,2	-	-	grenzwertig
335	Z.M.	11,44	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	671,7	88,3	126,5	-	-	neg.
339	J.M.	17,71	Frühblüher	SCIT	mind. 2 Jahre	705,5	236,4	103,8	-	-	stark pos.
340	F.C.	11,73	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	973,7	367,4	54,5	-	-	neg.
341	M.S.	10,48	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	742,4	361,7	74,0	-	-	neg.
343	M.L.	16,49	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	604,7	65,5	101,0	-	-	neg.
344	D.A.	14,14	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	823,7	276,2	178,9	-	-	neg.
345	K.J.	13,92	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	494,0	487,0	203,8	-	-	neg.
346	V.F.	9,62	Milbe	keine IT	vor Therapie	291,6	128,1	125,8	-	-	neg.
347	H.S.	17,06	Frühblüher	SLIT	mind. 2 Jahre	371,0	76,9	127,5	-	-	neg.
348	A.R.	11,07	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	522,1	458,5	107,7	-	-	neg.
349	W.U.	10,45	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	972,1	572,4	243,2	-	-	neg.
351	S.R.	9,11	Milbe	keine IT	vor Therapie	900,7	236,4	101,7	-	-	neg.
352	W.M.	11,13	Milbe	keine IT	vor Therapie	947,5	207,9	149,7	-	-	neg.
353	K.D.	13,55	Gräser/Roggen	SCIT	mind. 2 Jahre	510,2	236,4	65,4	-	-	neg.
354	H.M.	16,60	Milbe	SLIT	mind. 2 Jahre	604,9	207,9	89,7	-	-	neg.
355	M.R.	22,15	Kontrolle	keine	-	539,0	247,8	180,3	-	-	-
356	W.J.	11,33	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	956,8	1198,9	258,4	-	-	neg.
357	H.K.	28,10	Frühblüher	SLIT	mind. 2 Jahre	396,9	299,0	80,2	-	-	neg.
358	T.K.	27,52	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	466,2	145,2	61,2	-	-	schwach pos.
359	A.F.	23,99	Kontrolle	keine	-	626,1	247,8	109,4	-	-	-
360	M.L.	16,55	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	698,8	116,8	91,5	-	-	neg.

Nr.	Initialen	Alter	Allergieart	Therapie	Therapiedauer	sICAM [ng/ml]	sIL-2R [U/ml]	sELAM [ng/ml]	IL-12 [pg/ml]	sVCAM [ng/ml]	IgG4Klasse
361	S.S.	13,33	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	1206,3	341,9	189,3	-	-	neg.
362	K.S.	8,20	Milbe	SLIT	mind. 2 Jahre	640,0	510,8	192,5	-	-	neg.
363	K.C.	11,68	Frühblüher	SLIT	mind. 2 Jahre	489,2	363,5	195,3	-	-	neg.
364	Z.J.	8,09	Frühblüher	SLIT	mind. 2 Jahre	787,9	2581,4	157,8	-	-	neg.
365	H.S.	11,03	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	1092,0	616,5	142,0	-	-	neg.
366	S.S.	6,71	Milbe	keine IT	vor Therapie	1648,7	439,5	159,0	-	-	grenzwertig
367	M.C.	7,81	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	1506,8	515,9	259,7	-	-	neg.
371	S.R.	13,60	Gräser/Roggen	SCIT	mind. 2 Jahre	744,6	464,1	181,2	-	-	stark pos.
372	S.P.	11,79	Milbe	SLIT	mind. 2 Jahre	166,5	179,4	140,7	-	-	neg.
373	F.T.	9,51	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	691,5	333,2	150,7	-	-	stark pos.
375	M.J.	8,03	Milbe	SLIT	mind. 2 Jahre	218,6	145,2	279,9	-	-	neg.
376	W.T.	11,58	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	333,9	526,8	114,5	-	-	neg.
377	H.M.	11,49	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	714,8	509,7	184,4	-	-	neg.
378	M.A.	10,65	Milbe	SLIT	1 Jahr	369,7	407,2	188,4	-	-	neg.
379	W.B.	11,47	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	226,7	1187,5	101,7	-	-	neg.
381	D.A.	15,13	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	438,0	179,4	140,1	-	-	neg.
382	K.A.	9,37	Milbe	SLIT	mind. 2 Jahre	454,9	600,9	345,0	-	-	pos.
383	F.M.	10,45	Frühblüher	SLIT	1 Jahr	721,4	919,8	223,0	-	-	neg.
384	M.C.	11,79	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	537,1	-	221,6	-	-	neg.
385	G.R.	6,84	Milbe	SLIT	1 Jahr	515,7	412,9	265,9	-	-	neg.
386	H.M.	10,36	Milbe	SLIT	1 Jahr	416,0	230,7	164,2	-	-	neg.
387	K.N.	8,27	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	574,8	-	223,9	-	-	neg.
388	E.R.	12,56	Frühblüher	SLIT	mind. 2 Jahre	197,9	709,1	146,5	-	-	neg.
389	H.T.	12,56	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	411,1	-	105,4	-	-	neg.
390	W.A.	16,37	Milbe	SCIT	mind. 2 Jahre	454,9	407,2	225,1	-	-	pos.
392	M.R.	7,67	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	155,1	-	185,0	-	-	neg.
393	T.S.	10,66	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	236,7	304,7	269,9	-	-	neg.
394	G.C.	12,69	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	151,6	-	123,1	-	-	neg.
395	B.M.	12,85	Frühblüher	keine IT	vor Therapie	332,9	-	69,8	-	-	neg.
397	B.M.	11,70	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	486,9	344,6	134,5	-	-	neg.
398	G.F.	11,89	Milbe	SCIT	mind. 2 Jahre	328,9	219,3	84,2	-	-	grenzwertig
399	K.S.	11,50	Milbe	SLIT	mind. 2 Jahre	217,3	327,5	115,1	-	-	neg.
400	H.J.	9,84	Milbe	SLIT	mind. 2 Jahre	394,1	452,8	229,3	-	-	neg.
401	F.R.	14,32	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	421,7	-	111,1	-	-	neg.
402	P.F.	11,52	Frühblüher	SCIT	mind. 2 Jahre	365,9	356,0	151,0	-	-	grenzwertig
404	S.R.	23,98	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	-	236,4	138,7	-	-	neg.
406	V.S.	9,86	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	307,0	356,0	177,2	-	-	neg.
407	M.C.	12,26	Milbe	SLIT	mind. 2 Jahre	273,1	82,6	154,8	-	-	neg.
409	S.C.	9,13	Milbe	SLIT	mind. 2 Jahre	428,6	276,2	132,8	-	-	neg.
410	R.S.	22,26	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	155,2	498,3	181,9	-	-	neg.
412	H.D.	15,35	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	471,2	316,1	148,4	139,9	-	neg.
413	B.P.	19,11	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	233,6	532,5	167,7	202,5	-	neg.
414	L.N.	13,30	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	238,0	179,4	146,3	147,1	-	stark pos.
415	N.M.	9,40	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	-	-	146,0	719,5	-	neg.
416	N.T.	8,09	Gräser/Roggen	keine IT	vor Therapie	-	-	247,3	1876,5	-	grenzwertig
417	H.S.	14,64	Milbe	SLIT	mind. 2 Jahre	383,4	236,4	129,7	14,4	-	neg.
419	Z.S.	12,25	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	107,0	213,6	74,3	101,6	-	grenzwertig
420	K.M.	8,71	Gräser/Roggen	SLIT	mind. 2 Jahre	163,4	338,9	63,4	378,1	-	neg.
423	L.F.	11,65	Milbe	SLIT	mind. 2 Jahre	1540,7	498,3	192,5	204,2	-	neg.

Statistik

Tab. 5: Vergleich der jüngeren mit der älteren Hälfte der Kontrollpersonen

	sICAM-1	sIL-2R	sELAM-1	IL-12	sVCAM-1
Mann-Whitney-U	193,0	162,0	190,5	171,0	16,0
Wilcoxon-W	424,0	393,0	421,5	361,0	44,0
Z	-,692	-1,472	-,755	-,772	-,244
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,489	,141	,450	,440	,808
Monte-Carlo-Signifikanz (2-seitig)	,501	,141	,455	,456	,875
99%-Konfidenzintervall Untergrenze	,488	,132	,443	,443	,866
Obergrenze	,514	,150	,468	,468	,883

Tab. 6: Vergleich aller Allergiker vor Therapie mit den Kontrollpersonen

	sICAM-1	sIL-2R	sELAM-1	IL-12	sVCAM-1
Mann-Whitney-U	2080,0	2202,5	2190,0	2000,0	325,0
Wilcoxon-W	2983,0	3105,5	3093,0	7356,0	1865,0
Z	-2,317	-1,491	-2,107	-,270	-,082
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,021	,136	,035	,787	,935
Monte-Carlo-Signifikanz (2-seitig)	,020	,138	,037	,790	,942
99%-Konfidenzintervall Untergrenze	,019	,135	,035	,786	,940
Obergrenze	,021	,141	,038	,793	,944

Tab. 7: Vergleich der Ausgangsniveaus der mit SLIT und SCIT behandelten Allergiker vor Therapie

	sICAM-1	sIL-2R	sELAM-1	IL-12
Mann-Whitney-U	450,0	433,0	313,0	482,0
Wilcoxon-W	570,0	2711,0	2591,0	2627,0
Z	-,630	-,834	-2,273	-,068
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,529	,404	,023	,946
Monte-Carlo-Signifikanz (2-seitig)	,539	,410	,022	,953
99%-Konfidenzintervall Untergrenze	,535	,406	,021	,951
Obergrenze	,543	,414	,023	,954

Tab. 8: Vergleich der Allergiker vor Therapie entsprechend des auslösenden Allergens mit den Kontrollpersonen

Allergen		sICAM-1	sIL-2R	sELAM-1	IL-12	sVCAM-1
Frühblüher	Mann-Whitney-U	524,0	468,5	403,0	367,0	75,0
	Wilcoxon-W	1427,0	1371,5	1306,0	620,0	153,0
	Z	-,767	-,732	-2,218	-1,074	-,975
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,443	,464	,027	,283	,330
	Monte-Carlo-Signifikanz (2-seitig)	,448	,467	,026	,291	,347
	99%-Konfidenzintervall	Untergrenze	,444	,463	,025	,287
			Obergrenze	,452	,471	,027
					,294	,351
Gräser/Roggen	Mann-Whitney-U	928,0	1010,0	1184,0	988,0	101,0
	Wilcoxon-W	1831,0	1913,0	2087,0	2314,0	354,0
	Z	-2,478	-1,578	-1,155	-,256	-1,117
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,013	,115	,248	,798	,264
	Monte-Carlo-Signifikanz (2-seitig)	,013	,114	,252	,803	,278
	99%-Konfidenzintervall	Untergrenze	,012	,112	,248	,800
			Obergrenze	,014	,117	,255
					,806	,282
Milbe	Mann-Whitney-U	628,0	724,0	603,0	555,0	97,0
	Wilcoxon-W	1531,0	1627,0	1506,0	1375,0	175,0
	Z	-1,967	-1,076	-2,199	-,534	-,221
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,049	,282	,028	,593	,825
	Monte-Carlo-Signifikanz (2-seitig)	,049	,286	,027	,599	,842
	99%-Konfidenzintervall	Untergrenze	,047	,282	,026	,595
			Obergrenze	,051	,290	,028
					,603	,845

Tab. 9: Therapieverlauf aller Allergiker unterschieden nach der Therapieform

Allergieart		sICAM-1 v. Therapie 1 Jahr	sICAM-1 v. Therapie 2 Jahre	sIL-2R v. Therapie 1 Jahr	sIL-2R v. Therapie 2 Jahre	sELAM-1 v. Therapie 1 Jahr	sELAM-1 v. Therapie 2 Jahre	IL-12 v. Therapie 1 Jahr	IL-12 v. Therapie 2 Jahre
Sublinguale Immuntherapie	Z	-1,723	-2,807	-4,448	-4,181	-2,218	-2,287	-,800	-,622
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,085	,005	,000	,000	,027	,022	,424	,534
	Monte-Carlo- Signifikanz (2-seitig)	,085	,005	,000	,000	,027	,022	,440	,577
	99%-Konfidenzintervall								
	Untergrenze	,083	,004	,000	,000	,025	,020	,433	,570
	Obergrenze	,089	,006	,000	,000	,028	,024	,447	,584
Subkutane Immuntherapie	Z	-,784	-,706	-2,118	-2,510	-1,569	-2,040	-,415	
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,433	,480	,034	,012	,117	,041	,678	
	Monte-Carlo- Signifikanz (2-seitig)	,468	,516	,034	,010	,126	,041	,733	
	99%-Konfidenzintervall								
	Untergrenze	,461	,509	,031	,008	,122	,039	,725	
	Obergrenze	,475	,523	,036	,011	,130	,043	,741	

Tab. 10: Therapieverlauf der sublingual behandelten Allergiker getrennt nach dem auslösenden Allergen

Allergieart		sICAM-1 v. Therapie 1 Jahr	sICAM-1 v. Therapie 2 Jahre	sIL-2R v. Therapie 1 Jahr	sIL-2R v. Therapie 2 Jahre	sELAM-1 v. Therapie 1 Jahr	sELAM-1 v. Therapie 2 Jahre	IL-12 v. Therapie 1 Jahr	IL-12 v. Therapie 2 Jahre
Frühblüher	Z	-,314	-,178	-1,490	-,296	-2,746	-,178	-,730	
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,754	,859	,136	,767	,006	,859	,465	
	Monte-Carlo- Signifikanz (2-seitig)	,798	,913	,148	,818	,003	,913	,628	
	99%-Konfidenzintervall								
	Untergrenze	,772	,887	,134	,793	,001	,887	,604	
	Obergrenze	,823	,938	,161	,844	,005	,938	,652	
Gräser/Roggen	Z	-1,162	-1,935	-3,240	-3,168	-,833	-1,589	-,094	-,105
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,245	,053	,001	,002	,405	,112	,925	,917
	Monte-Carlo- Signifikanz (2-seitig)	,255	,052	,001	,001	,415	,111	,954	1,000
	99%-Konfidenzintervall								
	Untergrenze	,238	,044	,000	,000	,394	,099	,929	,974
	Obergrenze	,272	,060	,001	,002	,436	,122	,980	1,000
Milbe	Z	-1,396	-2,722	-2,637	-3,243	-,207	-1,728	-,105	-,674
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,163	,006	,008	,001	,836	,084	,917	,500
	Monte-Carlo- Signifikanz (2-seitig)	,173	,005	,007	,000	,858	,085	1,000	,629
	99%-Konfidenzintervall								
	Untergrenze	,158	,003	,004	,000	,832	,074	,974	,605
	Obergrenze	,187	,008	,009	,000	,883	,095	1,000	,653

Tab. 11: Therapieverlauf der subkutan behandelten Allergiker getrennt nach dem auslösenden Allergen

Allergieart		sICAM-1 v. Therapie 1 Jahr	sICAM-1 v. Therapie 2 Jahre	sIL-2R v. Therapie 1 Jahr	sIL-2R v. Therapie 2 Jahre	sELAM-1 v. Therapie 1 Jahr	sELAM-1 v. Therapie 2 Jahre	IL-12 v. Therapie 1 Jahr
Frühblüher	Z	-1,342	-1,604	-1,342	-1,604	-1,342	-1,069	-1,342
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,180	,109	,180	,109	,180	,285	,180
	Monte-Carlo- Signifikanz (2-seitig)	,509	,254	,509	,254	,509	,502	,509
	99%-Konfidenzintervall							
	Untergrenze	,486	,237	,486	,237	,486	,479	,486
	Obergrenze	,531	,271	,531	,271	,531	,524	,531
Gräser/Roggen	Z	-2,023	-1,461	-1,214	-,365	-,135	-1,461	-,365
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,043	,144	,225	,715	,893	,144	,715
	Monte-Carlo- Signifikanz (2-seitig)	,064	,259	,321	,876	1,000	,259	,876
	99%-Konfidenzintervall							
	Untergrenze	,055	,242	,302	,851	,974	,242	,851
	Obergrenze	,073	,277	,340	,902	1,000	,277	,902
Milbe	Z	-,135	-,944	-1,214	-2,023	-1,214	-,944	-1,069
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,893	,345	,225	,043	,225	,345	,285
	Monte-Carlo- Signifikanz (2-seitig)	1,000	,446	,321	,064	,321	,446	,502
	99%-Konfidenzintervall							
	Untergrenze	,974	,424	,302	,055	,302	,424	,479
	Obergrenze	1,000	,467	,340	,073	,340	,467	,524

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Übersicht über ausgewählte saisonale Allergene	2
Tab. 2:	Übersicht über ausgewählte perenniale Allergene	3
Tab. 3:	Dosisreduktion bei Therapieunterbrechung	20
Tab. 4:	Meßwerte aller untersuchten Patienten und Kontrollpersonen	64
Tab. 5:	Vergleich der jüngeren mit der älteren Hälfte der Kontrollpersonen	70
Tab. 6:	Vergleich aller Allergiker vor Therapie mit den Kontrollpersonen	70
Tab. 7:	Vergleich der Ausgangsniveaus der mit SLIT und SCIT behandelten Allergiker vor Therapie	70
Tab. 8:	Vergleich der Allergiker vor Therapie entsprechend des auslösenden Allergens mit den Kontrollpersonen	71
Tab. 9:	Therapieverlauf aller Allergiker unterschieden nach der Therapieform	72
Tab. 10:	Therapieverlauf der sublingual behandelten Allergiker getrennt nach dem auslösenden Allergen	73
Tab. 11:	Therapieverlauf der subkutan behandelten Allergiker getrennt nach dem auslösenden Allergen	74

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Behandlungsplan für Pangramin SLIT®	20
Abb. 2:	Lymphozytenabtrennung	22
Abb. 3:	Prinzip des ELISA	23
Abb. 4:	Prinzip des ELISPOT	29
Abb. 5:	Einfluß des Alters auf die Zelladhäsionsmoleküle im Plasma	32
Abb. 6a, b:	Vergleich des sICAM-1 von Allergikern und Gesunden, a) alle Allergiker, b) Untergruppen	33
Abb. 7a, b:	Vergleich des sIL-2R von Allergikern und Gesunden, a) alle Allergiker, b) Untergruppen	34
Abb. 8a, b:	Vergleich des sELAM-1 von Allergikern und Gesunden, a) alle Allergiker, b) Untergruppen	34
Abb. 9a, b:	Vergleich des IL-12 von Allergikern und Gesunden, a) alle Allergiker, b) Untergruppen	35
Abb. 10a, b:	Vergleich des sVCAM-1 von Allergikern und Gesunden, a) alle Allergiker, b) Untergruppen	35
Abb. 11:	Vergleich von sICAM-1 unter SLIT und SCIT	36
Abb. 12:	Verlauf von sICAM-1 unter SLIT	37
Abb. 13:	Verlauf von sICAM-1 unter SCIT	38
Abb. 14:	Vergleich von sIL-2R unter SLIT und SCIT	38
Abb. 15:	Verlauf von sIL-2R unter SLIT	39
Abb. 16:	Verlauf von sIL-2R unter SCIT	39
Abb. 17:	Vergleich von sELAM-1 unter SLIT und SCIT	40
Abb. 18:	Verlauf von sELAM-1 unter SLIT	41
Abb. 19:	Verlauf von sELAM-1 unter SCIT	41
Abb. 20:	Vergleich von IL-12 im Plasma unter SLIT und SCIT	42
Abb. 21:	Verlauf von IL-12 im Plasma unter SLIT	42
Abb. 22:	Verlauf von IL-12 im Plasma unter SCIT	43
Abb. 23:	Prozentuale IgG ₄ -Änderung im Plasma unter SLIT und SCIT	44
Abb. 24:	IFN-γ Spots unter PHA-Stimulation	45
Abb. 25:	IL-2 Spots unter PHA-Stimulation	45
Abb. 26:	IL-4 Spots unter PHA-Stimulation	46
Abb. 27:	IL-5 Spots unter PHA-Stimulation	46
Abb. 28:	IL-10 Spots unter PHA-Stimulation	46
Abb. 29:	IFN-γ	47
Abb. 30:	IL-4	47
Abb. 31:	IL-5	47
Abb. 32:	IL-10	47

Literaturverzeichnis

- ¹ von Pirquet C: Allergie. Munch Med Wschr 1906; 53: 1457
- ² Coca RF, Cooke RA: On the classification of the phenomenon of hyperresponsiveness. J Immunol 1923; 8: 163-182
- ³ WHO/ IUS Allergen Nomenclature Subcommittee: Allergen nomenclature. Clin Exp Allergy 1995; 25: 27-37
- ⁴ Lowenstein H: Timothy pollen allergens. Allergy 1980; 35: 188-191
- ⁵ Nimmagadda SR, Evans R 3rd: Allergy: etiology and epidemiology. Pediatr Rev 1999; 20: 111-115
- ⁶ Rehsteiner R: Beiträge zur Erkenntnis des Heufiebers. Med Diss Zürich 1926, Schweizer Zeitschrift für Gesundheitspflege 1926; 1: 1-33
- ⁷ Wüthrich B, Schindler C, Leuenberger P, Ackermann-Liebrich U: Prevalence of atopy and pollinosis in adult population of Switzerland (SAPALDIA study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. Int Arch Allergy Immunol 1995; 106: 149-156
- ⁸ Mygind N, Dahl R: Epidemiology of allergic rhinitis. Pediatr Allergy Immunol 1996; 7 Suppl 9: 59-62
- ⁹ International Rhinitis Management Working Group: International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. Allergy 1994; 49 Suppl 9: 5-34
- ¹⁰ Sibbald B, Rink E: Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. Thorax 1991; 46: 859-901
- ¹¹ Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR, Ghosh B, Friedhoff LR, Ehrlich-Kautzky E, Schou C, Krishnaswamy G, Beaty TH: Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total Immunoglobulin E concentration. Science 1994; 264: 1152-1156
- ¹² Cookson WOCM, Sharp PA, Faux JA, Hopkin JM: Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. Lancet 1989; i: 1292-1294
- ¹³ Shirikawa T, Li A, Dubowitz M, Dekker JW, Shaw AE, Faux JA, Ra C, Cookson WOCM, Hopkin JM: Association between atopy and variants of the β -subunit of the high-affinity immunoglobulin E receptor. Nature Genetics 1994; 7: 125-129
- ¹⁴ Kjellman N-IM: Atopic disease in 7-year old children. Incidence in relation to family history. Acta Paediatr Scand 1977; 66: 465-471
- ¹⁵ Sibbald B, Strachan D: Epidemiology of rhinitis. Asthma and Rhinitis. In Busse WW, Holgate ST (eds) Blackwell, Oxford 1994; 32-43

-
- ¹⁶ Bjorksten B, Dumitrascu D, Foucard T, Khetsuriani N, Khaitov R, Leja M, Lis G, Pekkanen J, Priftanji A, Riikjarv MA: Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Eastern Europe. *Eur Respir J* 1998; 12: 432-437
- ¹⁷ Nicolai T, Bellach B, Mutius EV, Thefeld W, Hoffmeister H: Increased prevalence of sensitization against aeroallergens in adults in West compared with East Germany. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 886-892
- ¹⁸ von Mutis E: The influence of birth order on the expression of atopy in families: a gene-environment interaction? *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1454-1456
- ¹⁹ Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Halonen M: Association of non-wheezing lower respiratory tract illnesses in early life with persistently diminished serum IgE levels. *Thorax* 1995; 50: 1067-1072
- ²⁰ Holt PG, Macaubas C, Prescott SL, Sly PD: Microbial stimulation as an aetiological factor in atopic disease. *Allergy* 1999; 54 Suppl 49: 12-16
- ²¹ Howarth PH: Is allergy increasing? Early life influences. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl 6: 2-7
- ²² Matricardi PM: Infections preventing atopy: facts and new questions. *Allergy* 1997; 52: 879-882
- ²³ Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne P, Stroffolini T, Pasquini P, D'Amelio R: Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997; 314: 999-1003
- ²⁴ Bjorksten B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M: The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 342-346
- ²⁵ Warner JA, Jones AC, Miles EA, Warner JO: Prenatal sensitization. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7 Suppl 9: 98-101
- ²⁶ Koning H, Baert MR, Oranje AP, Savelkoul HF, Neijens HJ: Development of immune functions related to allergic mechanisms in young children. *Pediatr Res* 1996; 40: 363-375
- ²⁷ Kjellman N-IM: IgE is not suitable for general allergy risk screening. *Pediatric Allergy Clin Immunol* 1994; 5: 1-4
- ²⁸ Bergmann KE, Bergmann RL, Schulz J, Graß T, Wahn U: Prediction of atopic disease in the newborn: methodological aspects. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 21-26
- ²⁹ Tariq SM, Arshad SH, Matthews SM, Hakim EA: Elevated cord serum IgE increases the risk of aeroallergen sensitization without increasing respiratory allergic symptoms in early childhood. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1042-1048
- ³⁰ Strachan DP, Anderson HR, Limb ES, O'Neil A, Wells N: A national survey of asthma prevalence, severity and treatment in Great Britain. *Arch Dis Child* 1994; 70: 172-178
- ³¹ Foucard T: The wheezy child. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74: 172-178

- ³² Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Minder CE, Varonier HS, Vuille JC, Wuthrich B, Sennhauser FH: Comparison of responses to an asthma symptom questionnaire (ISAAC core questions) completed by adolescents and their parents. SCARPOL-Team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with respect to Air Pollution. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 159-166
- ³³ Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, Leuenberger P, Perruchoud AP, Wuthrich B, Brutsche M, Zellweger JP, Karrer W, Brandli O: Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Allergy* 1998; 53: 608-613
- ³⁴ Bousquet J, Czarlewski W, Cougnard J, Danzig M, Michel FB: Changes in skin-test reactivity do not correlate with clinical efficacy of H1-blockers in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1998; 53: 579-585
- ³⁵ Allergen standardization and skin tests. Position paper. *Allergy* 1993; 48 Suppl 14: 48-82
- ³⁶ Sanz ML, Prieto I, Garcia BE, Oehling A: Diagnostic reliability considerations of specific IgE determination. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 152-161
- ³⁷ Wuthrich B, Joller-Jemelka H, Kagi MK: Levels of soluble ICAM-1 in atopic dermatitis. A new marker for monitoring the clinical activity? *Allergy* 1995; 50: 88-89
- ³⁸ Ishizaka K, Ishizaka T: Identification of γ E-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol* 1967; 99: 1187-1198
- ³⁹ Johansson SGO, Bennich H: Studies on a new class of human immunoglobulins. I. Immunological properties. Killander J, ed. *Gammaglobulins. Structure and control of biosynthesis*. Stockholm: Almqvist & Wiksell, 1967: 193-197
- ⁴⁰ Rogers PR, Croft M: Peptide dose, affinity, and time of differentiation can contribute to the Th1/Th2 cytokine balance. *J Immunol* 1999; 163: 1205-1213
- ⁴¹ Kapsenberg ML, Hilkens CM, Wierenga EA, Kalinski P: The paradigm of type 1 and type 2 antigen-presenting cells. Implications for atopic allergy. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 Suppl 2: 33-36
- ⁴² Gabrielsson S, Paulie S, Roquet A, Ihre E, Lagging E, van Hage Hamsten M, Harfast B, Troye Blomberg M: Increased allergen-specific Th2 responses in vitro in atopic subjects receiving subclinical allergen challenge. *Allergy* 1997; 52: 860-865
- ⁴³ Gehring S, Schlaak M, van der Bosch J: A new in vitro model for studying human T cell differentiation: T(H1)/T(H2) induction following activation by superantigens. *J Immunol Methods* 1998; 219: 85-98
- ⁴⁴ Parronchi P, Mohapatra S, Sampognaro S, Giannarini L, Wahn U, Chong P, Mohapatra S, Maggi E, Renz H, Romagnani S: Effects of interferon-alpha on cytokine profile, T cell receptor repertoire and peptide reactivity of human allergen-specific T cells. *Eur J Immunol* 1996; 26: 697-703

-
- ⁴⁵ Romagnani S, Parronchi P, D'Elia MM, Romagnani P, Annunziato F, Piccinini MP, Manetti R, Sampognaro S, Mavilia C, De Carli M, Maggi E, Del Prete GF: An update on human Th1 and Th2 cells. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 153-156
- ⁴⁶ Bellanti JA: Cytokines and allergic diseases: clinical aspects. *Allergy Asthma Proc* 1998; 19: 337-341
- ⁴⁷ Maggi E: The TH1/TH2 paradigm in allergy. *Immunotechnology* 1998; 3: 233-244
- ⁴⁸ Li Y, Richards D, Noble A, Kemeny DM: Cytokine production by highly purified human CD8+ T cells. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 354-355
- ⁴⁹ Kemeny DM, Noble A, Holmes BJ, Diaz-Sanchez D, Lee TH: The role of CD8+ T cells in immunoglobulin E regulation. *Allergy* 1995; 50 Suppl 25: 9-14
- ⁵⁰ Yoshimoto T, Bendelac A, Watson C, Hu-Li J, Paul WE: Role of NK1.1+ T cells in a Th₂ response and in immunoglobulin E production. *Science* 1995; 270: 1845-1847
- ⁵¹ Niess JH, Bär C, Nuske K, Vogelsang H, Schlenvoigt G, Heusser C, Junker U, Zwacka G, Markert UR: Immunglobulin-Klassen-Switch im CD40-B-Zell-Kultursystem durch die Interleukine IL-4, IL-6, IL-10, IL-11 und IL-13. *Allergologie* 2000; 23: 116-121
- ⁵² Heppt W, Renz H, Röcken M: *Allergologie*. Springer Verlag 1998; Kapitel 3: 54-56
- ⁵³ Kon OM, Kay AB: T cells and chronic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 118: 133-135
- ⁵⁴ Hoekstra MO, Hoekstra Y, De Reus D, Rutgers B, Gerritsen J, Kauffman HF: Interleukin-4, interferon-gamma and interleukin-5 in peripheral blood of children with moderate atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1254-1260
- ⁵⁵ Hide DW: Allergy prevention-an attainable objective? *Eur J Clin Nutr* 1995; 49 Suppl 1: 71-76
- ⁵⁶ Saarinen UM, Kajosaari M: Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995; 346: 1065-1069
- ⁵⁷ Businco L, Dreborg S, Einarsson R, Giampietro PG, Host A, Keller KM, Strobel S, Wahn U: Hydrolysed cow's milk formulae, Allergenicity and use in treatment and prevention. An ESPACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 101-111
- ⁵⁸ Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N, Björkstén B, Kjellman N-IM: The effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation upon allergic manifestations in infants. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 27-32
- ⁵⁹ Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Forsythe AB, O'Connor RD, Hamburger RN, Schatz M: Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 72-89

- ⁶⁰ Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, Bauer CP, Guggenmoos-Holzmänn I: Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 763-769
- ⁶¹ Lau S, Falkenhorst G, Weber A, Werthmann I, Lind P, Büttner-Goetz P, Wahn U: High mite-allergen exposure increases the risk of sensitization in atopic children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 718-725
- ⁶² Lau-Schadendorf S, Wahn U: Exposure to indoor allergens and development of allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1991; 2: 63-69
- ⁶³ Munir AKM, Einarsson R, Dreborg SKG: Mite (Der p I, Der f I) and dog (Can f I) allergens in dust from Swedish day care centres. *Clin Exp Allergy* 1994; 25: 119-126
- ⁶⁴ Paul K, Klettke U, Wahn U: The combined influence of immunotherapy and mite allergen reduction on bronchial hyperresponsiveness in mite-sensitive asthmatic children. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 109-113
- ⁶⁵ Huss RW, Huss K, Squire RT, van Wijnen HJ, Brunekreef B: Mite allergen control with acaricide fails. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 27-32
- ⁶⁶ Andersen A, Roesen J: House dust mite, *Dermatophagoides pteronyssinus*, and its allergens: effects of washing. *Allergy* 1989; 44: 396-400
- ⁶⁷ Evans R 3rd: Environmental control and immunotherapy for allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 462-468
- ⁶⁸ Gergen PJ, Fowler JA, Maurer KR, Davis WW, Overpeck MD: The burden of environmental tobacco smoke exposure on the respiratory health of children 2 months through 5 years of age in the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1994. *Pediatrics* 1998; 101: E8
- ⁶⁹ Kulig M, Luck W, Lau S, Niggemann B, Bergmann R, Klettke U, Guggenmoos-Holzmänn I, Wahn U: Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. *Allergy* 1999; 54: 220-228
- ⁷⁰ Meltzer EO: The pharmacological basis for the treatment of perennial allergic rhinitis and non-allergic rhinitis with topical corticosteroids. *Allergy* 1997; 52 Suppl 36: 33-40
- ⁷¹ Fokkens WJ, Godthelp T, Holm AF, Blom H, Klein-Jan A: Allergic rhinitis and inflammation: the effect of nasal corticosteroid therapy. *Allergy* 1997; 52 Suppl 36: 29-32
- ⁷² Bentley AM, Hamid Q, Robinson DS, Schotman E, Meng Q, Assoufi B, Kay AB, Durham SR: Prednisolone treatment in asthma. Reduction in the numbers of eosinophils, T cells, tryptase-only positive mast cells, and modulation of IL-4, IL-5, and interferon-gamma cytokine gene expression within the bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 551-556

- ⁷³ Wang JH, Devalia JL, Xia C, Sapsford RJ, Davies RJ: Expression of RANTES by human bronchial epithelial cells in vitro and in vivo and the effect of corticosteroids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 14: 27-35
- ⁷⁴ Wright ED, Frenkiel S, Al-Ghamdi K, Ghaffar O, Small P, Troutt T, Tavernier J, Hamid Q: Interleukin-4, interleukin-5, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor expression in chronic sinusitis and response to topical steroids. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118: 490-495
- ⁷⁵ Hoshino M, Nakamura Y, Sim JJ, Yamashiro Y, Uchida K, Hosaka K, Isogai S: Inhaled corticosteroid reduced lamina reticularis of the basement membrane by modulation of insulin-like growth factor (IGF)-I expression in bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 568-577
- ⁷⁶ Chung KF: The complementary role of glucocorticosteroids and long-acting beta-adrenergic agonists. *Allergy* 1998; 53 Suppl 42: 7-13
- ⁷⁷ Delacourt C: Corticoids and allergy. *Arch Pediatr* 1999; 6 Suppl 1: 105-107
- ⁷⁸ Condemi JJ, Goldstein S, Kalberg C, Yancey S, Emmett A, Rickard K: The addition of salmeterol to fluticasone propionate versus increasing the dose of fluticasone propionate in patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 383-389
- ⁷⁹ Verberne AA: Options for bronchodilatation in children: can we rely on adult data? *Allergy* 1999; 54 Suppl 49: 51-54
- ⁸⁰ Corren J: Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: how do different agents compare? *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 144-149
- ⁸¹ Sastre J: Pharmacology of fluticasone propionate. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997; 7: 382-384
- ⁸² Storms WW, Theen C: Clinical adverse effects of inhaled corticosteroids: results of a questionnaire survey of asthma specialists. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 391-394
- ⁸³ Simon RA: Update on inhaled corticosteroids: safety, compliance, and new delivery systems. *Allergy Asthma Proc* 1999; 20: 161-165
- ⁸⁴ Lumry WR: A review of the preclinical and clinical data of newer intranasal steroids used in the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 150-158
- ⁸⁵ Bachert C: Histamine-a major role in allergy? *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl 6: 15-19
- ⁸⁶ Gengo FM: Reduction of the central nervous system adverse effects associated with antihistamines in the management of allergic disorders: strategies and progress. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 319-325
- ⁸⁷ Spaeth J, Klimek L, Mosges R: Sedation in allergic rhinitis is caused by the condition and not by antihistamine treatment. *Allergy* 1996; 51: 893-906

-
- ⁸⁸ Graft DF: Allergic and nonallergic rhinitis. Directing medical therapy at specific symptoms. *Postgrad Med* 1996; 100: 64-69
- ⁸⁹ Zuberbier T, Henz BM: Use of cetirizine in dermatologic disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 476-480
- ⁹⁰ Soter NA: Urticaria: current therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 1009-1014
- ⁹¹ Monroe EW, Daly AF, Shalhoub RF: Appraisal of the validity of histamine-induced wheal and flare to predict the clinical efficacy of antihistamines. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 798-806
- ⁹² Campbell A, Chanal I, Czarlewski W, Michel FB, Bousquet J: Reduction of soluble ICAM-1 levels in nasal secretion by H1-blockers in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1997; 52: 1022-1025
- ⁹³ Ciprandi G, Pronzato C, Ricca V, Passalacqua G, Danzig M, Canonica GW: Loratadine treatment of rhinitis due to pollen allergy reduces epithelial ICAM-1 expression. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1175-1183
- ⁹⁴ Ciprandi G, Pronzato C, Passalacqua G, Ricca V, Grogan J, Mela GS, Varese P, Bertolini C, Bagnasco M, Canonica GW: Topical azelastine reduces eosinophil activation and intercellular adhesion molecule-1 expression on nasal epithelial cells: an antiallergic activity. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1088-1096
- ⁹⁵ Dolen WK: Asthma as an inflammatory disease: implications for management. *J Am Board Fam Pract* 1996; 9: 182-190
- ⁹⁶ Heino M: Regularly inhaled beta-agonists with steroids are not harmful in stable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 80-84
- ⁹⁷ Lockey RF, DuBuske LM, Friedman B, Petrocella V, Cox F, Rickard K: Nocturnal asthma: effect of salmeterol on quality of life and clinical outcomes. *Chest* 1999; 115: 666-673
- ⁹⁸ Pedersen B, Dahl R, Larsen BB, Venge P: The effect of salmeterol on the early- and late-phase reaction to bronchial allergen and postchallenge variation in bronchial reactivity, blood eosinophils, serum eosinophil cationic protein, and serum eosinophil protein X. *Allergy* 1993; 48: 377-382
- ⁹⁹ Pollard SJ, Spector SL, Yancey SW, Cox FM, Emmett A: Salmeterol versus theophylline in the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 457-464
- ¹⁰⁰ Maxwell DL, Hawksworth RJ, Lee TH: Inhaled nedocromil sodium reduces histamine release from isolated large airway segments of asthmatic subjects in vivo. *Eur Respir J* 1993; 6: 1145-1150
- ¹⁰¹ Calhoun WJ, Jarjour NN, Gleich GJ, Schwartz LB, Busse WW: Effect of nedocromil sodium pretreatment on the immediate and late responses of the airway to segmental antigen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 46-50

-
- ¹⁰² Davies RJ: Clinical implications of the pharmacological profile of Tilarin. *Allergy* 1996; 51 Suppl 28: 8-13
- ¹⁰³ Mekori YA, Baram D, Goldberg A, Hershkovich R, Reshef T, Sredni D: Nedocromil sodium inhibits T-cell function in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 817-824
- ¹⁰⁴ Creticos P, Burk J, Smith L, Comp R, Norman P, Findlay S: The use of twice daily nedocromil sodium in the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 829-836
- ¹⁰⁵ Hingorani M, Lightman S: Therapeutic options in ocular allergic disease. *Drugs* 1995; 50: 208-221
- ¹⁰⁶ Creticos PS: Effects of nedocromil sodium on inflammation and symptoms in therapeutic studies. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 143-149
- ¹⁰⁷ Kon OM, Kay AB: Anti-T cell strategies in asthma. *Inflamm Res* 1999; 48: 516-523
- ¹⁰⁸ Bottari V, Frezzolini A, Ruffelli M, Puddu P, Fontana L, De Pita O: Cyclosporin A reduces sCD30 serum levels in atopic dermatitis: a possible new immune intervention. *Allergy* 1999; 54: 507-510
- ¹⁰⁹ Toubi E, Blant A, Kessel A, Golan TD: Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997; 52: 312-316
- ¹¹⁰ Redington AE, Hardinge FM, Madden J, Holgate ST, Howarth PH: Cyclosporin A treatment and airways inflammation in corticosteroid-dependent asthma. *Allergy* 1998; 53: 94-98
- ¹¹¹ Padrid PA, Cozzi P, Leff AR: Cyclosporine A inhibits airway reactivity and remodeling after chronic antigen challenge in cats. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1812-1818
- ¹¹² Jäger L, Kroegel C: Leukotrienrezeptor-Antagonisten und Asthma bronchiale. *Arzneimittelforschung* 1998; 48: 205-211
- ¹¹³ Rachelefsky G: Childhood asthma and allergic rhinitis: the role of leukotrienes. *J Pediatr* 1997; 131: 348-355
- ¹¹⁴ Dahlen SE: Lipid mediator pathways in the lung: leukotrienes as a new target for the treatment of asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl 5: 141-146
- ¹¹⁵ Roquet A, Dahlen B, Kumlin M, Ihre E, Anstren G, Binks S, Dahlen SE: Combined antagonism of leukotrienes and histamine produces predominant inhibition of allergen-induced early and late phase airway obstruction in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1856-1863
- ¹¹⁶ Katial RK, Stelzle RC, Bonner MW, Marino M, Cantilena LR, Smith LJ: A drug interaction between zafirlukast and theophylline. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1713-1715
- ¹¹⁷ Busse WW, McGill KA, Horwitz RJ: Leukotriene pathway inhibitors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 Suppl 2: 110-115

- ¹¹⁸ Kroegel C, Herzog V, Förster M, Grahmann PR, Braun R: Leukotriene und asthmatische Entzündung. *Allergologie* 1999; 22: 161–170
- ¹¹⁹ WHO Position Paper: Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 Suppl 44: 6
- ¹²⁰ Freeman J: Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet* 1911; 2: 814-817
- ¹²¹ Noon L: Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1: 1572-1573
- ¹²² Des Roches A, Paradis L, Knani J, Hejjaoui A, Dhivert H, Chanez P, Bousquet J: Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996; 51: 1112-1118
- ¹²³ Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, Till SJ, Hamid QA, Nouri-Aria KT: Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 468-475
- ¹²⁴ Cools M, Van Bever HP, Weyler JJ, Stevens WJ: Long-term effects of specific immunotherapy, administered during childhood, in asthmatic patients allergic to either house-dust mite or to both house-dust mite and grass pollen. *Allergy* 2000; 55: 69-73
- ¹²⁵ Des Roches A, Paradis L, Knani J, Hejjaoui A, Dhivert H, Chanez P, Bousquet J: Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitization in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 450-453
- ¹²⁶ Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, Creticos PJ, Dayer JM, Durham SR, Demoly P, Goldstein RJ, Ishikawa T, Ito K, Kraft D, Lambert PH, Lowenstein H, Muller U, Norman PS, Reisman RE, Valenta R, Valovirta E, Yssel H: Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 401-405
- ¹²⁷ Reimers A, Hari Y, Muller U: Reduction of side-effects from ultrarush immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2000; 55: 484-488
- ¹²⁸ American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Board of Directors: Guidelines to minimize the risk from systemic reactions caused by immunotherapy with allergenic extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 811-812
- ¹²⁹ Karaayvaz M, Erel F, Caliskaner Z, Ozanguc N: Systemic reactions due to allergen immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999; 9: 39-44
- ¹³⁰ Malling HJ, Weeke B: Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; 48 Suppl 14: 9-35
- ¹³¹ Hejjaoui A, Ferrando R, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J: Systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized pollen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 925-933

- ¹³² Creticos PS, Reed CE, Norman PS, Khoury J, Adkinson NF, Buncher CR, Busse WW, Bush RK, Gadde J, Li JT, Richerson HB, Rosenthal RR, Solomon WR, Steinberg P, Yunginger JW: Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med* 1996; 334: 501-506
- ¹³³ Metzger WJ: Indications for allergen immunotherapy during pregnancy. *Compr Ther* 1990; 16: 17-26
- ¹³⁴ Dreborg S, Frew A: Allergen standardization and skin tests. EAACI Position paper. *Allergy* 1993; 48 Suppl 14: 49-82
- ¹³⁵ Allergen products. *European Pharmacopeia* 1997; 1063-1068
- ¹³⁶ Nopp A, Hallden G, Lundahl J, Johansson E, Vrtala S, Valenta R, Gronneberg R, Van Hage-Hamsten M: Comparison of inflammatory responses to genetically engineered hypoallergenic derivatives of the major birch pollen allergen bet v 1 and to recombinant bet v 1 wild type in skin chamber fluids collected from birch pollen-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 101-109
- ¹³⁷ Pauli G, Purohit A, Oster JP, De Blay F, Vrtala S, Niederberger V, Kraft D, Valenta R: Comparison of genetically engineered hypoallergenic rBet v 1 derivatives with rBet v 1 wild-type by skin prick and intradermal testing: results obtained in a French population. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1076-1084
- ¹³⁸ Greineder DK, Loane KC, Parks P: Reduction in resource utilization by an asthma outreach program. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 415-420
- ¹³⁹ Spykerboer JE, Donnelly WJ, Thong YH: Parental knowledge and misconceptions about asthma: a controlled study. *Soc Sci Med* 1986; 22: 553-558
- ¹⁴⁰ Fish L, Wilson SR, Latini DM, Starr NJ: An education program for parents of children with asthma: differences in attendance between smoking and nonsmoking parents. *Am J Public Health* 1996; 86: 246-248
- ¹⁴¹ Silverman B, James C, Misra S, Schneider AT, Chiaramonte LT: Training perception of acute airflow obstruction. *Ann Allergy* 1990; 64: 373-375
- ¹⁴² Abdulwadud O, Abramson M, Forbes A, James A, Light L, Thien F, Walters EH: Attendance at an asthma educational intervention: characteristics of participants and non-participants. *Respir Med* 1997; 91: 524-529
- ¹⁴³ Silvers WS, Holbreich M, Go S, Morrison MR, Dennis W, Marostica T, Buckley JM: Champ Camp: the Colorado Children's Asthma Camp experience. *J Asthma* 1992; 29: 121-135
- ¹⁴⁴ Broschüre ALK Scherax Arzneimittel GmbH
- ¹⁴⁵ Roitt IM, Brostoff J, Male DK: Abtrennung von Lymphozyten mit Ficoll-Isopaque. Thieme Verlag, Kurzes Lehrbuch der Immunologie, 2. Neub. Auflage 1991: 337, Abb. 25.18
- ¹⁴⁶ Marlin SD, Springer TA: Purified intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a ligand for lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1). *Cell* 1987; 51: 813-816

- ¹⁴⁷ Janeway CA, Travers P: Immunologie. Spektrum Verlag 1995; Kapitel 7: 285-289
- ¹⁴⁸ Coligan JE, Kruisbeek AM, Margulies DH, Shevach EM, Strober W: Current Protocols in Immunology 1994; Suppl 10, 6.19.2., modifiziert nach Figure 6.19.1.
- ¹⁴⁹ Rothlein R, Mainolfi EA, Czajkowski M, Marlin SD: A form of circulating ICAM-1 in human serum. *J Immunol* 1991; 147: 3488-3493
- ¹⁵⁰ Osborn L, Hession C, Tizard R, Vassallo C, Luhowskyj S, Chi-Rosso G, Lobb R: Direct expression cloning of vascular cell adhesion molecule 1, a cytokine-induced endothelial protein that binds to lymphocytes. *Cell* 1989; 59: 1203-1211
- ¹⁵¹ Thornhill MH, Haskard DO: IL-4 regulates endothelial cell activation by IL-1, tumor necrosis factor or IFN- γ . *J Immunol* 1990; 145: 865-871
- ¹⁵² Walsh GM, Mermod JJ, Hartnell A, Kay AB, Wardlaw AJ: Human eosinophil, but not neutrophil, adherence to IL-1 stimulated human umbilical vascular endothelial cells is $\alpha_4\beta_1$ (VLA-4). *J Immunol* 1991; 146: 3419-3423
- ¹⁵³ Elices MJ, Osborn L, Takada Y, Crouse C, Luhowskyj S, Hemler ME, Lobb RR: VCAM-1 on activated epithelium interacts with the integrin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4/fibronectin binding site. *Cell* 1990; 60: 577-584
- ¹⁵⁴ Sanz ML, Oehling A: Diagnostic Reliability of In Vitro Techniques in Allergic Diseases. Hogrefe & Huber Publishers 1997, Progress in Allergy and Clinical Immunology 4: 42-44
- ¹⁵⁵ Oehling A, Sanz ML, Garcia BE: Immunological parameters in the immunotherapy follow-up. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 99: 474-477
- ¹⁵⁶ Shirai A, Holmes K, Klinman DM: Detection and quantitation of cells secreting IL-6 under Physiologic conditions in BALB/c mice. *J Immunol* 1993; 150: 793-799
- ¹⁵⁷ King CL, Low CC, Nutman TB: IgE production in human helminth infection. Reciprocal relationship between IL-4 and IFN- γ . *J Immunol* 1993; 150: 1873-1880
- ¹⁵⁸ Mossman TR, Coffman RL: TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 145-173
- ¹⁵⁹ Wierenga EA, Snoek M, De Groot C, Chretien I, Bos JD, Jansen HM, Kapsenberg ML: Evidence for compartmentalization of functional subsets of CD4⁺ T lymphocytes in atopic patients. *J Immunol* 1990; 144: 4651-4656
- ¹⁶⁰ Romagnani S, Del Prete G, Maggi E, Parronchi P, De Carli M, Macchia D, Manetti R, Sampognaro S, Piccini MP, Giudizi MG, Biagiotti R, Almerigongna F: Th1 and Th2 subsets. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 99: 242-245
- ¹⁶¹ Delespesse G, Demeure CE, Yang LP, Ohshima Y, Byun DG, Shu U: In vitro maturation of naive human CD4⁺ T lymphocytes into Th1, Th2 effectors. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 157-159

- ¹⁶² Hosken NA, Shibuya K, Heath AW, Murphy KM, O'Garra A: The effect of antigen dose on CD4⁺ T helper cell phenotype development in a T cell receptor- $\alpha\beta$ -transgenic model. *J Exp Med* 1995; 182: 1579-1584
- ¹⁶³ Del Prete G, De Carli M, D'Elia MM, Daniel KC, Almerigogna F, Alderson M, Smith CA, Thomas E, Romagnani S: CD30-mediated signaling promotes the development of human T helper type 2-like T cells. *J Exp Med* 1995; 182: 1655-1661
- ¹⁶⁴ Stuber E, Strober W, Neurath M: Blocking the CD40L-CD40 interaction in vivo specifically prevents the priming of T helper 1 cells through the inhibition of interleukin 12 secretion. *J Exp Med* 1996; 183: 693-698
- ¹⁶⁵ Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA: CD28/B7 system of T cell costimulation. *Annu Rev Immunol* 1996; 14: 233-258
- ¹⁶⁶ Hsieh CS, Macatonia SE, O'Garra A, Murphy KM: T cell genetic background determines default T helper phenotype development in vitro. *J Exp Med* 1995; 181: 713-721
- ¹⁶⁷ Finkelman FD, Katona IM, Urban JF Jr, Holmes J, Ohara J, Tung AS, Sample JV, Paul WE: IL-4 is required to generate and sustain in vivo IgE responses. *J Immunol* 1988; 141: 2335-2341
- ¹⁶⁸ Campbell HD, Tucker WQ, Hort Y, Martinson ME, Mayo G, Clutterbuck EJ, Sanderson CJ, Young IG: Molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of the gene encoding human eosinophil differentiation factor (interleukin 5). *Proc Nat Acad Sci USA* 1987; 84: 6629-6633
- ¹⁶⁹ Wang JM, Rambaldi A, Biondi A, Chen ZG, Sanderson DJ, Mantovani A: Recombinant human interleukin-5 is a selective eosinophil chemoattractant. *Eur J Immunol* 1989; 19: 701-705
- ¹⁷⁰ Parronchi P, Macchia D, Piccini MP, Biswas P, Simonelli C, Maggi E, Ricci M, Ansari AA, Romagnani S: Allergen- and bacterial antigen-specific T-cell clones established from atopic donors show a different profile of cytokine production. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88: 4538-4542
- ¹⁷¹ Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, Kay AB, Hamid QA: Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5 and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in the nasal mucosa after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia. *J Immunol* 1992; 148: 2390-2394
- ¹⁷² Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley AM, Corrigan C, Durham SR, Kay AB: Predominant Th2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 298-304
- ¹⁷³ Gaga M, Frew AJ, Varney V, Kay AB: Eosinophil activation and T-lymphocyte infiltration in allergy-induced late skin reactions and delayed-type hypersensitivity. *J Immunol* 1991; 147: 816-822
- ¹⁷⁴ Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Robinson DS, Irani AM, Schwartz LB, Mackay IS, Kay AB, Durham SR: Immunohistology of the nasal mucosa following allergen-

induced rhinitis. Identification of activated T lymphocytes, eosinophils and neutrophils. *Am Rev Respr Dis* 1992; 145: 170-176

¹⁷⁵ Swain SL, Weinberg AD, English M, Huston G: IL-4 directs the development of Th₂-like helper effectors. *J Immunol* 1990; 45: 3796-3806

¹⁷⁶ Le Gros F, Ben-Sasson SU, Seder R, Finkelman FD, Paul WE: Generation of interleukin 4 (IL-4) –producing cells in vivo and in vitro: IL-2 and IL-4 are required for in vitro generation of IL-4-producing cells. *J Exp Med* 1990; 172: 921-929

¹⁷⁷ Yoshimoto T, Paul WE: CD4^{pos}, NK1.1^{pos} T cells promptly produce interleukin 4 in response to in vivo challenge with anti CD3. *J Exp Med* 1994; 179: 1285-1295

¹⁷⁸ Smiley ST, Kaplan MH, Grusby MJ: Immunoglobulin E production in the absence of interleukin-4-secreting CD1-dependent cells. *Science* 1997; 275: 977-979

¹⁷⁹ Chen YH, Chiu NM, Mandal M, Wang N, Wang CR: Impaired NK1⁺ T cell development and early IL-4 production in CD1-deficient mice. *Immunity* 1997; 6: 459-467

¹⁸⁰ Brunner T, Heusser CH, Dahinden CA: Human peripheral blood basophils primed by interleukin 3 (IL-3) produce IL-4 in response to immunoglobulin E receptor stimulation. *J Exp Med* 1993; 177: 605-611

¹⁸¹ Bradding P, Feather IH, Howarth PH, Mueller R, Roberts JA, Britten K, Bews JP, Hunt TC, Okayama Y, Heusser CH: Interleukin 4 is localized to and released by human mast cells. *J Exp Med* 1992; 176: 1381-1386

¹⁸² Romagnani S: Atopic allergy and other hypersensitivities. *Current Opinion Immunol* 1995; 7: 745-750

¹⁸³ Van Snick J: Interleukin-6: an overview. *Ann Rev Immunol* 1990; 8: 253-278

¹⁸⁴ Maggi E, Del Prete GF, Parronchi P, Tiri A, Macchia D, Biswas P, Simonelli C, Ricci M, Romagnani S: Role of T cells, IL-2 and IL-6 in the IL-4-dependent in vitro human IgE synthesis. *Immunology* 1989; 68: 300-306

¹⁸⁵ Vercelli D, Jabara HH, Arai K, Yokota T, Geha RS: Endogenous interleukin 6 plays an obligatory role in interleukin 4-dependent human IgE synthesis. *Eur J Immunol* 1989; 19: 1419-1424

¹⁸⁶ Durham SR, Till SJ: Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 157-164

¹⁸⁷ Durham SR, Varney VA, Gaga M, Jacobson MR, Varga EM, Frew AJ, Kay AB: Grass pollen immunotherapy decreases the number of mast cells in the skin. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1490-1496

¹⁸⁸ Bousquet J, Becker WM, Hejjaoui A, Chanal I, Lebel B, Dhivert H, Michel FB: Differences in clinical and immunologic reactivity of patients allergic to grass pollens and to multiple-pollen species. II. Efficacy of a double-blind, placebo-controlled, specific immunotherapy with standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 43-53

- ¹⁸⁹ Furin MJ, Norman PS, Creticos PS, Proud D, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Naclerio RM: Immunotherapy decreases antigen-induced eosinophil cell migration into the nasal cavity. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 27-32
- ¹⁹⁰ Secrist H, De Kruffy RH, Umetsu DT: Interleukin 4 production by CD4⁺ T cells from allergic individuals is modulated by antigen concentration and antigen-presenting cell type. *J Exp Med* 1995; 181: 1081-1089
- ¹⁹¹ Fireman P: Cytokines and allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17: 175-178
- ¹⁹² Lack G, Nelson HS, Amran D, Oshiba A, Jung T, Bradley KL, Giclas PC, Gelfand EW: Rush immunotherapy results in allergen-specific alterations in lymphocyte function and interferon-gamma production in CD4⁺ T cells. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 530-538
- ¹⁹³ Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, Kay AB, Hamid QA: Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4⁺ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the numbers of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1356-1365
- ¹⁹⁴ Secrist H, Chelen CJ, Wen Y, Marshall JD, Umetsu DT: Allergen immunotherapy decreases interleukin 4 production in CD4⁺ T cells from allergic individuals. *J Exp Med* 1993; 178: 2123-2130
- ¹⁹⁵ Ebner C, Siemann U, Bohle B, Willheim M, Wiedermann U, Schenk S, Klotz F, Ebner H, Kraft D, Scheiner O: Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy: reduced lymphoproliferative responses to allergen and shift from TH2 to TH1 in T cell clones specific for Phl p1, a major grass pollen allergen. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1007-1015
- ¹⁹⁶ Van Bever HP, Vereecke IF, Bridts CH, De Clerck LS, Stevens WJ: Comparison between the in vitro cytokine production of mononuclear cells of young asthmatics with and without immunotherapy (IT). *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 943-949
- ¹⁹⁷ O'Brien RM, Byron KA, Varigos GA, Thomas WR: House dust mite immunotherapy results in a decrease in Der p2-specific IFN-g and IL-4 expression by circulating T lymphocytes. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 46-51
- ¹⁹⁸ Jutel M, Pichler WJ, Skrbic D, Urwyler A, Dahinden C, Muller UR: Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase in IFN-g secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. *J Immunol* 1995; 154: 4187-4194
- ¹⁹⁹ McHugh SM, Deighton J, Stewart AG, Lachmann PJ, Ewan PW: Bee venom IT induces a shift in cytokine responses from a TH-2 to a TH-1 dominant pattern: comparison of rush and conventional IT. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 828-838
- ²⁰⁰ Akoum H, Tsicopoulos A, Vorng H, Wallaert B, Dessaint JP, Joseph M, Hamid Q, Tonnel AB: Venom immunotherapy modulates interleukin-4 and interferon-g messenger RNA expression of peripheral T lymphocytes. *Immunology* 1996; 87: 593-598

- ²⁰¹ Müller DL, Jenkins MK, Chiodetti L, Schwartz RH: An intracellular calcium increase and protein kinase C activation fail to initiate T cell proliferation in the absence of a cosimulatory signal. *J Immunol* 1990; 144: 3701-3709
- ²⁰² Bellinghausen I, Metz G, Enk AH, Christmann S, Knop J, Saloga J: Insect venom immunotherapy induces IL-10 production and a Th2-to Th1 shift, and changes surface marker expression in venom-allergic subjects. *European J Immunol* 1997; 27: 1131-1139
- ²⁰³ Akdis CA, Akdis M, Blesken T, Wymann D, Alkan SS, Muller U, Blaser K: Epitope-specific T cell tolerance to phospholipase A2 in bee venom immunotherapy and recovery by IL-2 and IL-15 in vitro. *J Clin Invest* 1996; 98: 1676-1683
- ²⁰⁴ Kabelitz T, Pohl T, Pechhold K: Activation-induced cell death (apoptosis) of mature peripheral T lymphocytes. *Immunol Today* 1993; 14: 338-339
- ²⁰⁵ Radvanyi LG, Shi Y, Vaziri H, Sharma A, Dhala R, Mills CM, Miller RG: CD28 costimulation inhibits TCR-induced apoptosis during a primary T cell response. *J Immunol* 1996; 156: 1788-1798
- ²⁰⁶ Barcy S, Wettendorff M, Leo O, Urbain J, Kruger M, Ceuppens JL, De Boer M: FcR cross-linking on monocytes results in impaired T cell stimulatory capacity. *Int Immunol* 1995; 7: 179-189
- ²⁰⁷ McMenamin C, Holt PG: The natural immune response of inhaled soluble protein antigens involves major histocompatibility complex (MHC) class I-restricted CD8⁺T cell-mediated but class II-restricted CD4⁺T cell-dependent immune deviation resulting in selective suppression of immunoglobulin E production. *J Exp Med* 1993; 178: 889-899
- ²⁰⁸ Renz H, Lack G, Saloga J, Schwinzer R, Bradley K, Loader J, Kupfer A, Larsen GL, Gelfand EW: Inhibition of IgE production and normalization of airways responsiveness by sensitised CD8⁺T cells of a mouse model of allergen-induced sensitization. *J Immunol* 1994; 152: 351-360
- ²⁰⁹ Cooke RA, Banard JH, Hebard S, Stull A: Serological evidence of immunity with coexisting sensitization in a type of human allergy (hay fever). *J Exp Med* 1935; 62: 733-751
- ²¹⁰ Lichtenstein LM, Norman PS, Winkenwerder WL, Osler AG: In vitro studies of human ragweed allergy: changes in cellular and humoral activity associated with specific desensitization. *J Clin Invest* 1966; 45: 1126-1136
- ²¹¹ Garcia BE, Sanz ML, Gato JJ, Fernandez J, Oehling A: IgG4 blocking effect on the release of antigen-specific histamine. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1993; 3: 26-33
- ²¹² Aalberse RC, Van Milligne F, Tan KY, Stapel SO: Allergen-specific IgG4 in atopic disease. *Allergy* 1993; 48: 559-569
- ²¹³ Gascan H, Gauchat JF, Roncarolo MG, Yssel H, Spits H, De Vries JE: Human B cell clones can be induced to proliferate and to switch to IgE and IgG4 synthesis by interleukin-4 and a signal provided by activated CD4⁺ T cell clones. *J Exp Med* 1991; 173: 747-750

- ²¹⁴ Jabara HH, Loh R, Ramesh N, Vercelli D, Geha RS: Sequential switching from mu to epsilon via gamma 4 in human B cells stimulated with IL-4 and hydrocortisone. *J Immunol* 1993; 151: 4528-4533
- ²¹⁵ Jeep S, Paul M, Muller U, Kunkel G: Honeybee venom allergy: immunoblot studies in allergic patients after immunotherapy and before sting challenge. *Allergy* 1996; 51: 540-546
- ²¹⁶ Ohashi Y, Nakai Y, Okamoto H, Ohno Y, Sakamoto H, Tanaka A, Kakinoki Y: Significant correlation between symptom score and IgG₄ antibody titer following long-term immunotherapy for perennial allergic rhinitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106: 483-489
- ²¹⁷ Djurup R: The subclass nature and clinical significance of the IgG antibody response in patients undergoing allergen specific immunotherapy. *Allergy* 1985; 40: 469-486
- ²¹⁸ Müller U, Helbing A, Bishof M: Predictive value of venom specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honeybee venom. *Allergy* 1989; 44: 412-418
- ²¹⁹ Löfkvist T, Agrell B, Dreborg S, Svensson G: Effects of immunotherapy with a purified standardized allergen preparation of *Dermatophagoides farinae* in adults with perennial allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 1994; 49: 100-107
- ²²⁰ Blaher B, McCluskey J, Puy R, Czarny D, Rolland JM: T cell response to grass pollen allergens: correlation with skin test and serum IgE levels. *Immunol Cell Biol* 1995; 73: 17-22
- ²²¹ Ewan PW, Deighton J, Wilson AB, Lachmann PJ: Venom-specific IgG antibodies in bee and wasp allergy: lack of correlation with protection from stings. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 647-660
- ²²² Djurup R, Osterballe O: IgG subclass antibody response in grass pollen-allergic patients undergoing specific immunotherapy. Prognostic value of serum IgG subclass antibody levels early in immunotherapy. *Allergy* 1984; 39: 433-441
- ²²³ Bousquet J, Maasch H, Marinot B, Hejjaoui, Wahl R, Michel FB: Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. II. Comparison between parameters assessing the efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 439-446
- ²²⁴ Djurup R, Malling HJ: High IgG₄ antibody level is associated with failure of immunotherapy with inhalant allergens. *Clin Allergy* 1987; 17: 459-468
- ²²⁵ Gleich GJ, Zimmermann BS, Hernderson LL, Yunginger JW: Effects of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: a six year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 261-271
- ²²⁶ Hamid QA, Schotman E, Jacobson MR, Walker SM, Durham SR: Increases in IL-12 messenger RNA+ cells accompany inhibition of allergen-induced late skin responses after successful grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 254-260
- ²²⁷ Durham SR, Kay AB, Hamid Q: Changes in allergic inflammation associated with successful immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 282-284

- ²²⁸ Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, Parmiani S, Milazzo F: Sublingual vs injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1253-1261
- ²²⁹ Ambrosio F, Ricciardi L, Isola S, Savi E, Parmiani S, Puccinelli P, Musarra A: Rush sublingual immunotherapy in Parietaria allergic patients. *Allergol Immunopathol Madr* 1996; 24: 146-151
- ²³⁰ Stobie L, Gurunathan S, Prussin C, Sacks DL, Glaichenhaus N, Wu CY, Seder RA: The role of antigen and IL-12 in sustaining Th1 memory cells in vivo: IL-12 is required to maintain memory/effector Th1 cells sufficient to mediate protection to an infectious parasite challenge. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8427-8432
- ²³¹ Tang L, Benjaponpitak S, De Kruyff RH, Umetsu DT: Reduced prevalence of allergic disease in patients with multiple sclerosis is associated with enhanced IL-12 production. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 428-435
- ²³² Lee YL, Fu CL, Ye YL, Chiang BL: Administration of interleukin-12 prevents mite Der p 1 allergen-IgE antibody production and airway eosinophil infiltration in an animal model of airway inflammation. *Scand J Immunol* 1999; 49: 229-236
- ²³³ Gavett SH, O'Hearn DJ, Li X, Huang SK, Finkelman FD, Wills-Karp M: Interleukin 12 inhibits antigen-induced airway hyperresponsiveness, inflammation, and Th2 cytokine expression in mice. *J Exp Med* 1995; 182: 1527-1536
- ²³⁴ Meissner N, Kochs S, Coutelle J, Kussebi F, Baumgarten C, Lowenstein H, Kunkel G, Renz H: Modified T-cell activation pattern during specific immunotherapy (SIT) in cat-allergic patients. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 618-625
- ²³⁵ Chou CC, Huang MS, Hsieh KH, Chiang BL: Reduced IL-12 level correlates with decreased IFN-gamma secreting T cells but not natural killer cell activity in asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 479-484
- ²³⁶ Nutku E, Gounni AS, Olivenstein R, Hamid Q: Evidence for expression of eosinophil-associated IL-12 messenger RNA and immunoreactivity in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 288-292
- ²³⁷ Verheyen J, Bonig H, Kim YM, Banning U, Mauz-Korholz C, Kramm C, Korholz D: Regulation of interleukin-2 induced interleukin-5 and interleukin-13 production in human peripheral blood mononuclear cells. *Scand J Immunol* 2000; 51: 45-53
- ²³⁸ Nishikomori R, Ehrhardt RO, Strober W: T helper type 2 cell differentiation occurs in the presence of interleukin 12 receptor beta2 chain expression and signaling. *J Exp Med* 2000; 191: 847-858
- ²³⁹ Noma T, Yoshizawa I: IL-12 affects Dermatophagoides farinae-induced IL-4 production by T cells from pediatric patients with mite-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 850-858

- ²⁴⁰ Robert C, Fuhlbrigge RC, Kieffer JD, Ayehunie S, Hynes RO, Cheng G, Grabbe S, von Andrian UH, Kupper TS: Interaction of dendritic cells with skin endothelium: A new perspective on immunosurveillance. *J Exp Med* 1999; 189: 627-636
- ²⁴¹ Binns RM, Licence ST, Harrison AA, Keelan ET, Robinson MK, Haskard DO: In vivo E-selectin upregulation correlates early with infiltration of PMN, later with PBL entry: MAbs block both. *Am J Physiol* 1996; 270: 183-193
- ²⁴² Leung DY, Pober JS, Cotran RS: Expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule-1 in elicited late phase allergic reactions. *J Clin Invest* 1991; 87: 1805-1809
- ²⁴³ Furue M, Koga T, Yamashita N: Soluble E-selectin and eosinophil cationic protein are distinct serum markers that differentially represent clinical features of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1999; 140: 67-72
- ²⁴⁴ Kagi MK, Joller-Jemelka H, Wuthrich B: Soluble E-selectin correlates with disease activity in cyclosporin A-treated patients with atopic dermatitis. *Allergy* 1999; 54: 57-63
- ²⁴⁵ Yamashita N, Kaneko S, Kouro O, Furue M, Yamamoto S, Sakane T: Soluble E-selectin as a marker of disease activity in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 410-416
- ²⁴⁶ Wolkerstorfer A, Laan MP, Savelkoul HF, Neijens HJ, Mulder PG, Oudesluys-Murphy AM, Sukhai RN, Oranje AP: Soluble E-selectin, other markers of inflammation and disease severity in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1998; 138: 431-435
- ²⁴⁷ Koide M, Furukawa F, Tokura Y, Shirahama S, Takigawa M: Evaluation of soluble cell adhesion molecules in atopic dermatitis. *J Dermatol* 1997; 24: 88-93
- ²⁴⁸ Hirai S, Kageshita T, Kimura T, Tsujisaki M, Okajima K, Imai K, Ono T: Soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble E-selectin levels in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996; 134: 657-661
- ²⁴⁹ Czech W, Schopf E, Kapp A: Soluble E-selectin in sera of patients with atopic dermatitis and psoriasis - correlation with disease activity. *Br J Dermatol* 1996; 134: 17-21
- ²⁵⁰ Morita H, Kitano Y, Kawasaki N: Elevation of serum-soluble E-selectin in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 1995; 10: 145-150
- ²⁵¹ Kowalzik L, Kleinheinz A, Neuber K, Weichenthal M, Kohler I, Ring J: Elevated serum levels of soluble adhesion molecules ICAM-1 and ELAM-1 in patients with severe atopic eczema and influence of UVA1 treatment. *Dermatology* 1995; 190: 14-18
- ²⁵² Laan MP, Koning H, Baert MR, Oranje AP, Buurman WA, Savelkoul HF, Neijens HJ: Levels of soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble E-selectin, tumor necrosis factor-alpha, and soluble tumor necrosis factor receptor p55 and p75 in atopic children. *Allergy* 1998; 53: 51-58
- ²⁵³ Bagnato G, Gulli S, Altavilla D, Squadrito F, Giacobbe O, Purello D, Ambrosio F: Circulating adhesion molecules in bronchial asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998; 8: 105-108

- ²⁵⁴ Montefort S, Lai CK, Kapahi P, Leung J, Lai KN, Chan HS, Haskard DO, Howarth PH, Holgate ST: Circulating adhesion molecules in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1149-1152
- ²⁵⁵ Kobayashi T, Hashimoto S, Imai K, Amemiya E, Yamaguchi M, Yachi A, Horie T: Elevation of serum soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and sE-selectin levels in bronchial asthma. *Clin Exp Immunol* 1994; 96: 110-115
- ²⁵⁶ Paolieri F, Battifora M, Riccio AM, Bertolini C, Cutolo M, Bloom M, Ciprandi G, Canonica GW, Bagnasco M: Terfenadine and fexofenadine reduce in vitro ICAM-1 expression on human continuous cell lines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 601-607
- ²⁵⁷ Ciprandi G, Passalacqua G, Canonica GW: Effects of H1 antihistamines on adhesion molecules: a possible rationale for long-term treatment. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 Suppl 3: 49-53
- ²⁵⁸ Fasce L, Ciprandi G, Pronzato C, Cozzani S, Tosca MA, Grimaldi I, Canonica GW: Cetirizine reduces ICAM-I on epithelial cells during nasal minimal persistent inflammation in asymptomatic children with mite-allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 109: 272-276
- ²⁵⁹ Ciprandi G, Tosca M, Ricca V, Passalacqua G, Riccio AM, Bagnasco M, Canonica GW: Cetirizine treatment of rhinitis in children with pollen allergy: evidence of its antiallergic activity. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1160-1166
- ²⁶¹ Ciprandi G, Buscaglia S, Catrullo A, Paolieri F, Riccio AM, Fiorino N, Canonica GW: Antiallergic activity of topical lodoxamide on in vivo and in vitro models. *Allergy* 1996; 51: 946-951
- ²⁶² Michel L, Murrieta-Aguttes M, Jean-Louis F, Levy D, Dubertret L: Humoral and cellular responses to histamine and pollen allergen in a skin chamber model: effect of mizolastine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 64-69
- ²⁶³ Paolieri F, Battifora M, Riccio AM, Ciprandi G, Scordamaglia A, Morelli C, Bagnasco M, Canonica GW: Inhibition of adhesion molecules by budesonide on a human epithelial cell line (lung carcinoma). *Allergy* 1997; 52: 935-943
- ²⁶⁴ Atsuta J, Plitt J, Bochner BS, Schleimer RP: Inhibition of VCAM-1 expression in human bronchial epithelial cells by glucocorticoids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20: 643-650
- ²⁶⁵ Papi A, Papadopoulos NG, Degitz K, Holgate ST, Johnston SL: Corticosteroids inhibit rhinovirus-induced intercellular adhesion molecule-1 up-regulation and promotor activation on respiratory epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 318-326
- ²⁶⁶ Grunberg K, Sharon RF, Hiltermann TJ, Brahim JJ, Dick EC, Sterk PJ, Van Krieken JH: Experimental rhinovirus 16 infection increases intercellular adhesion molecule-1 expression in bronchial epithelium of asthmatics regardless of inhaled steroid treatment. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1015-1023
- ²⁶⁷ Grunberg K, Sterk PJ: Rhinovirus infections: induction and modulation of airways inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 Suppl 2: 65-73

- ²⁶⁸ El Sawy IH, Badr El Din OM, El Azzouni OE, Motawae HA: Soluble intercellular adhesion molecule-1 in sera of children with bronchial asthma exacerbation. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119: 126-132
- ²⁶⁹ Cengizlier R, Demirpolat E, Tulek N, Cakmak F: Circulating ICAM-1 levels in bronchial asthma and the effect of inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 539-541
- ²⁷⁰ Hashimoto S, Imai K, Kobayashi T, Amemiya E, Takahashi Y, Tomita Y, Iwata T, Suguro H, Yamaguchi M, Yachi A: Elevated levels of soluble ICAM-1 in sera from patients with bronchial asthma. *Allergy* 1993; 48: 370-372
- ²⁷¹ Gonokami Y, Konno S, Kurokawa M, Kawazu K, Ueno K, Tomita K, Ike M, Nyui M, Adachi M: Circulating intercellular adhesion molecule-1 concentrations following bronchial provocation in atopic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 112: 386-391
- ²⁷² Jung K, Linse F, Heller R, Moths C, Goebel R, Neumann C: Adhesion molecules in atopic dermatitis: VCAM-1 and ICAM-1 expression is increased in healthy-appearing skin. *Allergy* 1996; 51: 452-460
- ²⁷³ Kato M, Hattori T, Kitamura M, Beppu R, Yanagita N, Nakashima I: Soluble ICAM-1 as a regulator of nasal allergic reaction under natural allergen provocation. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 744-748
- ²⁷⁴ Canonica GW, Ciprandi G, Pesce GP, Buscaglia S, Paolieri F, Bagnasco M: ICAM-1 on epithelial cells in allergic subjects: a hallmark of allergic inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 99-102
- ²⁷⁵ Passalacqua G, Senna G, Dama A, Riccio A, Crivellaro M, Canonica GW: The relationship between clinical efficacy of specific immunotherapy and serum intercellular adhesion molecule-1 levels. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998; 8: 123-124
- ²⁷⁶ Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A, Kakinoki Y, Ohno Y, Masamoto T, Sakamoto H, Kato A, Washio Y, Yamada K, Hayashi M: Clinical role of soluble adhesion molecules during immunotherapy for perennial allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 41-45
- ²⁷⁷ Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A, Kakinoki Y, Ohno Y, Masamoto T, Sakamoto H, Kato A, Washio Y, Hayashi M: Serum levels of specific IgE, soluble interleukin-2 receptor, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 213-220
- ²⁷⁸ Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A, Kakinoki Y, Ohno Y, Masamoto T, Sakamoto H, Kato A, Washio Y, Hayashi M: Soluble intercellular adhesion molecule-1 level in sera is elevated in perennial allergic rhinitis. *Laryngoscope* 1997; 107: 932-935
- ²⁷⁹ Ohashi Y, Nakai Y, Sakamoto H, Ohno Y, Sugiura Y, Okamoto H, Tanaka A, Kakinoki Y, Kishimoto K, Hayashi M: Serum levels of soluble interleukin-2 receptor in patients with perennial allergic rhinitis before and after immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 203-208

- ²⁸⁰ Nakamura H, Komatsu K, Ayaki M, Kawamoto S, Murakami M, Uoshima N, Yagi T, Hasegawa T, Yasumi M, Karasuno T, Teshima H, Hiraoka A, Masaoka T: Serum levels of soluble IL-2 receptor, IL-12, IL-18, and IFN-gamma in patients with acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 45-50
- ²⁸¹ Zheng L, Trageser CL, Willerford DM, Lenardo MJ: T cell growth cytokines cause the superinduction of molecules mediating antigen-induced T lymphocyte death. *J Immunol* 1998; 160: 763-769
- ²⁸² Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A, Kakinoki Y, Washio Y, Kato A, Masamoto T, Sakamoto H, Yamada K: Ten-year follow-up study of allergen-specific immunoglobulin E and immunoglobulin G4, soluble interleukin-2 receptor, interleukin-4, soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble vascular cell adhesion molecule-1 in serum of patients on immunotherapy for perennial allergic rhinitis. *Scand J Immunol* 1998; 47: 167-178
- ²⁸³ Ohashi Y, Tanaka A, Kakinoki Y, Ohno Y, Sakamoto H, Kato A, Masamoto T, Wahio Y, Nakai Y: Serum level of soluble interleukin-2 receptor in patients with seasonal allergic rhinitis. *Scand J Immunol* 1997; 45: 315-321
- ²⁸⁴ Tsai LC, Tang RB, Hung MW, Chen HM, Tsai SJ: Expression of serum IL-2, IL-2R, and CD8 levels during hyposensitization in house-dust-sensitive asthmatics. *J Asthma* 1990; 27: 307-313
- ²⁸⁵ Shi HZ, Sun JJ, Pan HL, Lu JQ, Zhang JL, Jiang JD: Alterations of T-lymphocyte subsets, soluble IL-2 receptor, and IgE in peripheral blood of children with acute asthma attacks. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 388-394
- ²⁸⁶ Montefort S, Feather IH, Wilson SJ, Haskard DO, Lee TH, Holgate ST, Howarth PH: The expression of leukocyte-endothelial adhesion molecules is increased in perennial allergic rhinitis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 7: 393-398
- ²⁸⁷ Fanta C, Bohle B, Hirt W, Siemann U, Horak F, Kraft D, Ebner H, Ebner C: Systemic immunological changes induced by administration of grass pollen allergens via the oral mucosa during sublingual immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 120: 218-224
- ²⁸⁸ Bousquet J, Scheinmann P, Guinépain MT, Perrin Fayolle M, Sauvaget J, Tonnel AB, Pauli G, Caillaud D, Dubost R, Leynadier F, Vervloet D, Herman D, Galvain S, Andre C: Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 1999; 54: 249-260
- ²⁸⁹ La Rosa M, Ranno C, Andre C, Carat F, Tosca MA, Canonica GW: Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized *Parietaria judaica* extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 425-432
- ²⁹⁰ Vourdas D, Syrigou E, Potamianou P, Carat F, Batard T, Andre C, Papageorgiou PS: Double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized olive pollen extract in pediatric patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to olive pollen sensitization. *Allergy* 1998; 53: 662-672

- ²⁹¹ Passalacqua G, Albano M, Riccio A, Fregonese L, Puccinelli P, Parmiani S, Canonica GW: Clinical and immunologic effects of a rush sublingual immunotherapy to *Parietaria* species: A double blind, placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 964-968
- ²⁹² Clavel R, Bousquet J, Andre C: Clinical efficacy of sublingual-swallow immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial of a standardized five-grass-pollen extract in rhinitis. *Allergy* 1998; 53: 493-498
- ²⁹³ Guez S, Vatrinet C, Fadel R, Andre C: House-dust-mite sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000; 55: 369-375
- ²⁹⁴ Purello D, Ambrosio F, Gangemi S, Isola S, La Motta N, Puccinelli P, Parmiani S, Savi E, Ricciardi L: Sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial with *Parietaria judaica* extract standardized in mass units in patients with rhinoconjunctivitis, asthma, or both. *Allergy* 1999; 54: 968-973
- ²⁹⁵ Bernardis P, Agnoletto M, Puccinelli P, Parmiani S, Pozzan M: Injective versus sublingual immunotherapy in *Alternaria tenuis* allergic patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 55-62
- ²⁹⁶ Mungan D, Misirligil Z, Gurbuz L: Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma-a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 485-490
- ²⁹⁷ Passalacqua G, Venturi S, Zoccali P, Braido F, Ghiazza P, Mincarini M, Canonica GW: Oral and sublingual immunotherapy: general aspects and critical considerations. *Wien Med Wochenschr* 1999; 149: 433-437
- ²⁹⁸ Hirsch T, Sahn M, Leupold W: Double-blind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract (D.pt.) in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 21-27
- ²⁹⁹ Hordijk GJ, Antvelink JB, Luwema RA: Sublingual immunotherapy with a standardized grass pollen extract; a double-blind placebo-controlled study. *Allergol Immunopathol Madr* 1998; 26: 234-240
- ³⁰⁰ Di Rienzo V, Pagani A, Parmiani S, Passalacqua G, Canonica GW: Post-marketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in pediatric patients. *Allergy* 1999; 54: 1110-1113
- ³⁰¹ Andre C, Vatrinet C, Galvain S, Carat F, Sicard H: Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 121: 229-234

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. habil. L. Jäger und Herrn Prof. Dr. med. habil. P. Elsner danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Betreuung.

Für die umfassende Unterstützung bei der Konzipierung, Durchführung und Auswertung der Untersuchungen gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. med. U.R. Markert. Außerdem möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Institutes für Klinische Immunologie sowie bei allen anderen an dieser Beobachtungsstudie beteiligten Doktoranden bedanken, die in vielfältiger Weise zum Gelingen der Messungen beigetragen haben.

Für die klinische Betreuung der Patienten und die Bereitstellung der Blutproben bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. habil. G. Zwacka (Kinderklinik Apolda).

Bei den Firmen HAL-Allergie GmbH, ALK-Abelló, Scherax Arzneimittel GmbH, AID Autoimmundiagnostika GmbH und DPC Biermann möchte ich mich für die ausgezeichnete Zusammenarbeit und vielseitige Unterstützung bedanken. Ebenso gilt mein besonderer Dank der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, die durch Ihre Zuwendung die Präsentation der Ergebnisse dieser Arbeit bei nationalen und internationalen Kongressen ermöglichte.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. L. Jäger, Prof. Dr. P. Elsner, Dr. U.R. Markert,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und daß Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

daß ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

daß ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena im Februar 2002

Marcus Reich

Lebenslauf

Name	Marcus Reich																								
Geburtsdaten	19. Januar 1977, Ilmenau																								
Ausbildung	<table><tr><td>1983-1991</td><td>Polytechnische Oberschule, Ilmenau</td></tr><tr><td>1991-1995</td><td>Gymnasium „Am Lindenberg“, Ilmenau</td></tr><tr><td>1995</td><td>Abitur</td></tr><tr><td>1995-2001</td><td>Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität, Jena</td></tr><tr><td>1997</td><td>Ärztliche Vorprüfung</td></tr><tr><td>1998</td><td>Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung</td></tr><tr><td>2000</td><td>Blockseminar „Allergie, Grundlagen und Klinik“, Prof. Wahn, Charité Berlin</td></tr><tr><td>2000</td><td>Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung</td></tr><tr><td>2000-2001</td><td>Praktisches Jahr an der Friedrich-Schiller-Universität in den Fächern Neurologie, Gastroenterologie und Unfallchirurgie</td></tr><tr><td>2001</td><td>Reisekostenstipendium der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI) für den 11th International Congress of Immunology, July 2001, Stockholm, Sweden</td></tr><tr><td>2001</td><td>Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung</td></tr><tr><td>2002</td><td>Beginn der Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der Inneren Medizin an der Zentralklinik in Bad Berka</td></tr></table>	1983-1991	Polytechnische Oberschule, Ilmenau	1991-1995	Gymnasium „Am Lindenberg“, Ilmenau	1995	Abitur	1995-2001	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität, Jena	1997	Ärztliche Vorprüfung	1998	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung	2000	Blockseminar „Allergie, Grundlagen und Klinik“, Prof. Wahn, Charité Berlin	2000	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung	2000-2001	Praktisches Jahr an der Friedrich-Schiller-Universität in den Fächern Neurologie, Gastroenterologie und Unfallchirurgie	2001	Reisekostenstipendium der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI) für den 11 th International Congress of Immunology, July 2001, Stockholm, Sweden	2001	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung	2002	Beginn der Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der Inneren Medizin an der Zentralklinik in Bad Berka
1983-1991	Polytechnische Oberschule, Ilmenau																								
1991-1995	Gymnasium „Am Lindenberg“, Ilmenau																								
1995	Abitur																								
1995-2001	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität, Jena																								
1997	Ärztliche Vorprüfung																								
1998	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung																								
2000	Blockseminar „Allergie, Grundlagen und Klinik“, Prof. Wahn, Charité Berlin																								
2000	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung																								
2000-2001	Praktisches Jahr an der Friedrich-Schiller-Universität in den Fächern Neurologie, Gastroenterologie und Unfallchirurgie																								
2001	Reisekostenstipendium der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI) für den 11 th International Congress of Immunology, July 2001, Stockholm, Sweden																								
2001	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung																								
2002	Beginn der Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der Inneren Medizin an der Zentralklinik in Bad Berka																								

Jena im Februar 2002

Marcus Reich